

EDITOR JEFE

Dra. Cristina Maciá Rodríguez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Ribera Salud-Juan Cardona (Ferrol, España)

EDITORES ASOCIADOS

Dr. Ignacio Novo Veleiro
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Javier Moreno Díaz
Director médico, Hospital Real Nuestra Señora de Gracia (Zaragoza, España)

EDITOR TÉCNICO

Dra. Lucía Barrera López
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

COMITÉ EDITORIAL

Dra. María Teresa Alves Pérez
Grupo de Neurocomunicación, Universidad de Vigo (Vigo, España)

Dr. Javier de la Fuente Aguado
Servicio de Medicina Interna Hospital PONS-Grupo Ribera Salud (Vigo, España)

Dr. José Antonio Díaz Peromingo
Servicio de Medicina Interna Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Jorge Óscar García Méndez
Departamento Medicina Interna-Infectología, Instituto Nacional de Cancerología (INCan) (Ciudad de México, México)

Dr. Juan Antonio Garrido Sanjuán
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (Ferrol, España)

Dr. José Miguel García Bruñén
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España)

Dra Alba García Villafranca
Servicio de Medicina Interna, Hospital Ribera Salud Juan Cardona (Ferrol, España)

Dr. Carlos González Guitián
Servicio de Bibliotecología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Manuel Lorenzo López Reboiro
Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Montforte (Montforte de Lemos, España)

Dr. Cándido Muñóz Muñóz
Servicio de Reumatología, University College London Hospital (London, England)

Dr. Lucía Ordieres Ortega
Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid, España)

Dr. Gustavo Adolfo Parra Zuluaga
Dpto. Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga-UNAB (Bucaramanga, Colombia)

Dr. Emilio Manuel Páez Guillán
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Roberto Leandro Parodi
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Provincial del Centenario y Cátedra de Medicina Interna, Universidad Nacional de Rosario (Santa Fe, Argentina)

Dra. Paula Pesqueira Fontán
Servicio de Medicina Interna, Hospital Barbanza (A Coruña, España)

Dr. Ramón Rabuñal Rey
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. Juan Torres Macho
Director médico, Hospital Infanta Cristina (Madrid, España)

COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Luis Barreto Campos
Servicio de Medicina Interna, Universidad Nova de Lisboa (Lisboa, Portugal)

Dra. Marianne Camargo
Servicio de Medicina Interna, Mount Sinai Medical Center (NYC, Estados Unidos)

Dr. Emilio José Casariego Vales
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. Fernando Antonio De La Iglesia Martínez
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. José Luis Díaz Díaz
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Pierpaolo Di Micco
Servicio de Medicina Interna, Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli (Napoles, Italia)

Dra. Rita García Martínez
Departamento de Medicina, Universidad CEU San Pablo (Madrid, España)

Dra. Marina García Maciá
Grupo de Neuroenergética y Metabolismo, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Universidad de Salamanca (Salamanca, España)

Dr. Francisco Javier García Sánchez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Quirón-Salud (Toledo, España)

Dr. Arturo González Quintela
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dra. Laura González Vázquez
Servicio de Medicina Interna, Hospital PONS-Grupo Ribera Salud (Vigo, España)

Dr. José López Castro
Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Montforte (Montforte de Lemos, España)

Dr. Miguel Marcos Martín
Serv. de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca, España)

Dr. José Masferrer Serra
Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Valdeorras (O Barco, España)

Dr. Rafael Monte Secades
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. José Domingo Pereira Andrade
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

María Soledad Rodríguez Pecci
Subsecretaría de Procesos Sanitarios en la Municipalidad de Rosario (Santa Fe, Argentina)

Dr. Jorge Luis Torres Triana
Serv. de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca, España)

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano
Edita: SOGAMI / ISSN: 0304-4866

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info

Índice

Summary

- 182 Beneficios de la protocolización en la atención de los enfermos con insuficiencia cardíaca**
López Reboiro ML, Cerqueiro González JM // <https://doi.org/10.22546/63/2737>
- 184 Enfermedad tromboembólica venosa en poblaciones específicas: mucho por aprender**
Ordieres Ortega L, Demelo Rodríguez P // <https://doi.org/10.22546/63/2738>
- 186 Evaluación a los dos meses del alta hospitalaria tras la primera ola de COVID-19: presencia de síntomas persistentes**
Assessment of hospitalized covid-19 patients two months after discharge: characterization of persistent symptoms
Ayuso García B, Gude González MJ, Pérez López A, Besteiro Balado Y, Pedrosa Fraga C, Blanco Cid N, Magariños Losada MM, Romay Lema E // <https://doi.org/10.22546/63/2763>
- 192 Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con Enfermedades Autoinmunes en el Hospital Reina Sofía de Tudela**
Venous thromboembolism in patients with autoimmune disorders a small Hospital
Ruiz-Sada P, Sampérez-Legarre A, Palacios-García L, Galbete A, Tiberio López G // <https://doi.org/10.22546/63/2352>
- 196 Insuficiencia Cardíaca: una Enfermedad Maligna**
Conclusions of a Malignant Disease- Insights from the REFERENCE Study
Barbosa M, MD, MSc, Matos A, MSc, Bicho M, MD, PhD, Menezes Falcão I, MD, PhD // <https://doi.org/10.22546/63/2453>
- 202 Principales emergencias oncológicas en el cáncer de pulmón: un análisis de un único centro**
Main structural oncologic emergencies in lung cancer: a single center analysis
Araújo Morgado Vilaça M, Magalhães H, Estevinho F // <https://doi.org/10.22546/63/2275>
- 205 Discrepancia entre SpO2 y SaO2: diagnóstico de cuatro generaciones**
From SpO2 and SaO2 discrepancy to diagnosing four generations
Lucas S, Santos I, Alfaiate F, Dias D, Lino I // <https://doi.org/10.22546/63/2386>
- 208 Filtro de vena cava y embarazo: algunas certezas y muchas incertidumbres**
Vena cava filter and pregnancy: some certainties and many doubts
Díaz Peromingo JA, Nuñez Fernández MJ // <https://doi.org/10.22546/63/2378>
- 214 La bioética como faro en la instauración de la telemedicina. Tratando de evitar una medicina distante**
Bioethics as a lighthouse in the establishment of telemedicine. How to avoid a distant medicine
Garrido Sanjuán JA // <https://doi.org/10.22546/63/2388>
- 216 Mola hidatiforme completa invasiva: una causa poco común de hipertiroidismo**
Invasive complete hydatidiform mole: a rare cause of hyperthyroidism
Correia S, Pocha G, Oliveira MJ // <https://doi.org/10.22546/63/2441>
- 218 Anemia hemolítica autoinmune inducida por fármacos, como efecto adverso a vacuna frente a COVID-19, descripción de 1 caso y revisión de la bibliografía**
Drug-induced autoimmune hemolytic anemia, as an adverse effect to a vaccine against COVID-19, description of 1 case and review of the literature
Canoa Rico A, García Ferreiro A, Roriguez Zorilla S, Martínez González A // <https://doi.org/10.22546/63/2635>
- 220 Bacteriemia por Raoultella planticola: descripción de un caso y revisión de la literatura**
Raoultella planticola bacteraemia: a case report and review of the literature
Pacheco de Sousa S, Teixeira Ferreira AF, Luís MM, Mesquita M // <https://doi.org/10.22546/63/2359>
- 226 Dermatomiositis paraneoplásica: a propósito de dos casos.**
Paraneoplastic dermatomyositis: report of two cases
Pedrosa Fraga C, Taboada Rivas S, García Trincado B, Piñeiro Fernández JC // <https://doi.org/10.22546/63/2389>
- 229 Tuberculosis pulmonar presentada como neumotórax masivo**
Pulmonary tuberculosis disguised as a massive pneumothorax
Rebocho Alves M, Araújo Ferreira T // <https://doi.org/10.22546/63/2407>
- 231 Osteomielitis por Paracoccidoides brasiliensis en España. A propósito de un caso**
Paracoccidoides brasiliensis osteomyelitis: A case report
Picallo Lombardía P, Vázquez Seoane D, Pereiro Sánchez M, Sastre Moral JL, Díaz López MD // <https://doi.org/10.22546/63/2411>
- 234 Quilotórax: una presentación inusual de síndrome linfoproliferativo**
Chylothorax: an unsuspected presentation of lymphoproliferative disease
Lima A, Dias D, Malheiro J, Rodrigues J // <https://doi.org/10.22546/63/2095>
- 236 Hallazgos radiológicos en la isquemia mesentérica**
Radiological findings in mesenteric ischemic
Salero T, Pina S // <https://doi.org/10.22546/63/2377>
- 237 Una complicación grave de implantes capilares tras craneoplastia**
A serious complication of capillary implants after cranioplasty
Dias Escariza S, Sarmento V // <https://doi.org/10.22546/63/2385>
- 238 Dolor en el cuadrante superior derecho en una mujer joven. Detrás de los cálculos biliares**
Right upper quadrant pain in a young woman. Beyond gallstones
Gredilla Zubiria I, Gómez Dovigo A // <https://doi.org/10.22546/63/2393>
- 239 Neuralgia del trigémino y oftalmoplejia como presentación de un linfoma difuso de células B grandes**
Trigeminal neuralgia and ophthalmoplegia as a presentation of diffuse large B-cell lymphoma
Almeida P // <https://doi.org/10.22546/63/2396>
- 240 Labio inflamado: una reacción no mediada por la histamina**
Swollen lip: a reaction not mediated by histamine
Elias T, Dinis AC // <https://doi.org/10.22546/63/2430>
- 241 Infección de reservorio braquial complicada con absceso subcutáneo**
Totally implantable venous access ports (TIVAPs) infection with subcutaneous abscess
Morón Losada S, Maciá-Rodríguez C // <https://doi.org/10.22546/63/2620>
- 242 Criptococosis sistémica con presentación cutánea**
Systemic cryptococcosis with cutaneous presentation
Teixeira N, Paulos AR // <https://doi.org/10.22546/63/2238>

Beneficios de la protocolización en la atención de los enfermos con insuficiencia cardíaca

Manuel Lorenzo López Reboiro¹, José Manuel Cerqueiro González²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Monforte de Lemos. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Lucus Augusti

En la actualidad, el esfuerzo del sistema sanitario y de los profesionales que lo componen está centrado en controlar la pandemia producida por la COVID 19. El año 2020 será recordado por el impacto de esta pandemia y el año actual parece ir en la misma línea. La sobrecarga asistencial fue evidente y los profesionales tuvieron que volcarse rápidamente en atender la elevada demanda, dejando temporalmente de lado otra atención menos urgente y la mayoría de la actividad programada. En el transcurrir de las diferentes olas pandémicas además de ingresar pacientes con COVID 19 también ingresaron pacientes por patologías crónicas descompensadas, por lo que los internistas se encontraron con dos frentes abiertos, el de la enfermedad emergente (COVID19) y el de la patología crónica. Esta presión asistencial continuada ha desgastado a los profesionales y sobrecargado al sistema, por lo que se vuelve más importante que nunca la correcta gestión de los recursos disponibles. Si valoramos el impacto de las diversas patologías crónicas, las Enfermedades Circulatorias siguen siendo la causa más frecuente de ingreso en mayores de 65 años y la primera causa de muerte según el Instituto Nacional de Estadística (INE), y dentro de este grupo de enfermedades la Insuficiencia Cardíaca (IC) ocupa el primer lugar¹. Además, en el Registro RECALMIN realizado en el 2016, el diagnóstico principal más prevalente en las altas de Medicina Interna fue IC. Estos datos nos orientan cuán importante es la carga asistencial creada por los pacientes con IC y la necesidad de reducir ingresos y mejorar la supervivencia².

Para mejorar la calidad asistencial a estos pacientes, contamos con un arsenal terapéutico, que crece continuamente, aunque la mayor parte de estas medidas están orientadas a paciente con IC con fracción de eyección deprimida. Entre los avances más destacados tenemos la mejora en técnica invasivas, el descubrimiento de nuevos fármacos que modifican la historia natural de la enfermedad y la mejora en el tratamiento de las comorbilidades. Además, dado que el futuro del paciente está marcado por episodios de descompensación, es necesario promover programas asistenciales que abarquen toda la vida del paciente, integrando el manejo de sus comorbilidades, coordinando la atención primaria con la hospitalaria y implicando al propio paciente y a sus cuidadores³. Con el objetivo de promover una medicina más protocolizada, y de que todos los profesionales hagamos una atención más uniforme, independiente del centro

donde se reciba o de la persona que la ejerza, tenemos una serie de herramientas a nuestro alcance como son las guías de práctica clínica y las recomendaciones de las Sociedades Científicas.

Las guías de práctica clínica son ampliamente conocidas y utilizadas. En ellas se agrupan las posibles intervenciones que podemos hacer sobre el paciente adjudicándoles un grado de evidencia científica a partir de la bibliografía existente en ese momento, por lo tanto necesitan inexorablemente de una actualización constante. El internista debe conocer estas guías y adherirse a ellas en la medida de lo posible, entendiendo que los pacientes que maneja, son más ancianos y pluriopatológicos que aquellos que formaron las diferentes cohortes de los ensayos clínicos. Por lo tanto, los efectos secundarios, los efectos adversos, la intolerancia, etc. suelen ser más frecuentes.

Las recomendaciones que exponemos a continuación son las de la SEMI y SOGAMI, dentro de éstas existen grupos de trabajo de Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular que promueven la interacción entre profesionales que se dedican especialmente a este tema, con el objetivo de aunar criterios y crear el ambiente necesario para que se generen nuevos campos de trabajo e investigación. Dentro de los proyectos llevados a cabo en estos grupos cabe mencionar cuatro: Manual Práctico de Manejo Integral del paciente con Insuficiencia Cardíaca Crónica, Protocolo de Atención de la Insuficiencia Cardíaca Aguda, Programa de Atención Integral de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca (Programa UMIPIC), y el Protocolo de Atención a la Insuficiencia Cardíaca Crónica.

El manual práctico de Manejo Integral del Paciente con Insuficiencia Cardíaca es una guía ampliamente conocida, dirigida por el Dr Luis Manzano, estando actualmente en realización la 5ª edición. Se trata de un manual fundamentalmente práctico, que además de centrarse en el manejo de la IC, aborda el abanico de comorbilidades más frecuentes que presentan estos pacientes, con capítulos muy interesantes e imprescindibles como el manejo del síndrome de resistencia a diuréticos o el tratamiento con IC refractaria o paliativa⁴.

El Protocolo de Atención de Insuficiencia Cardíaca Aguda nace en el 2021 como un "Checklist" para protocolizar la atención a los paciente con IC desde el momento en que ingresan hasta el momento del alta. Este documento se estructura en cuatro partes: consideraciones durante el ingreso, manejo de la fase con-

Si valoramos el impacto de las diversas patologías crónicas, las Enfermedades Circulatorias siguen siendo la causa más frecuente de ingreso en mayores de 65 años y la primera causa de muerte según el Instituto Nacional de Estadística (INE)

gestiva, manejo de la fase estable y las consideraciones al alta. Las consideraciones al ingreso se centran en la tipificación de la cardiopatía y comorbilidades, situación clínica del paciente y desencadenante. En el manejo de la fase congestiva orienta a las opciones de soporte hemodinámico, ventilatorio y diurético. La fase estable se centra en el ajuste de tratamientos que modifiquen la historia natural de la enfermedad, control de comorbilidades y educación del paciente. Por último, las consideraciones antes del alta estratifican el riesgo del paciente para poder programar la transición de la hospitalización al control ambulatorio⁵.

El Protocolo de Atención de Insuficiencia Cardíaca Crónica se creó en el 2021 con el objetivo de ser una guía para la atención ambulatoria de los pacientes con IC. En un formato similar al protocolo anterior, establece un “checklist” para los escenarios de la práctica clínica habitual como son: primera consulta, consulta programada, consulta no programada, consulta post alta, coordinación con primaria y otros especialistas, y coordinación con Unidades de IC avanzada y paliativos. Además en este documento podemos encontrar anexos con algoritmos diagnósticos y terapéuticos. Por último, no solo orienta a los médicos internistas sino que también aborda el papel de la consulta de enfermería, considerada pieza clave para la detección precoz de descompensaciones y el seguimiento continuado de estos pacientes, desempeñando el papel de educador y vertebrando la consulta⁶.

Para terminar, mencionar el Programa UMIPIC, un modelo de consulta monográfica de IC en la que un Especialista en Medicina Interna y un Profesional de Enfermería dan cobertura integral, intensiva y protocolizada a pacientes pluripatológicos no candidatos a tratamientos invasivos, con buen soporte familiar y sin deterioro cognitivo grave. En esta consulta se hace un seguimiento integral de todas las patologías médicas del paciente además de su IC. La atención se organiza en torno a numerosas consultas protocolizadas de médico y de enfermería, incluyendo consultas no programadas para actuar precozmente ante una descompensación. Para llegar a este punto es necesario por un lado educar en la enfermedad a los pacientes y/o cuidadores, y por otro contar con recursos y personal médico y de enfermería preparado. Además es muy importante que exista un circuito que permita la cooperación con otros especialistas y atención primaria⁷.

Este modelo de consulta se promociona desde la

SEMI y la SOGAMI a través de sus grupos de trabajo desde el año 2011. En la actualidad hay un total de 34 consultas UMIPIC en España y 5 en Galicia. Los datos de los pacientes atendidos en estas unidades se registran a través de la plataforma RICA, lo que permitió demostrar el impacto positivo de este modelo en cuanto a la reducción de hospitalizaciones y aumento de la supervivencia^{8,9}.

En conclusión, actualmente el sistema sanitario se ve sometido a una importante presión asistencial por la aparición de nuevas patologías. Pero a pesar de ello hay que seguir mejorando e implementando cambios que nos ayuden a reducir ingresos por otras patologías tan prevalentes como la IC. En esta patología en particular, destacamos la importancia de la protocolización de la asistencia y la implantación de programas de seguimiento como la consulta modelo UMIPIC. La reducción de ingresos y complicaciones derivadas de estas patologías ahondará en una mejoría en la calidad de vida de los pacientes y en una mejor gestión de los recursos hospitalarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto nacional de estadística. Encuestas de morbilidad hospitalaria. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176778&menu=ultiDatos&idp=1254735573175. Comprobado 31/08/2021
2. Instituto nacional de estadística. Estadísticas de defunciones según causa de muerte. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175. Comprobado 31/08/2021
3. A. Zapatero Gaviria, R. Barba Martín, P. RomanSanchez, E. Casariego Vales, J. Díez Manglano, M. GarcíaCors. RECALMIN. LA atención al paciente en las unidades de Medicina Interna del Sistema Nacional de Salud. Revista clínica española: publicación oficial de la Sociedad Española de Medicina Interna. 2016; 216, 175-182.
4. Theresa A. McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021; 00, 1-128.
5. Luis Manzano Espinosa. Manual práctico de manejo integral del paciente con insuficiencia cardíaca crónica. 4ª edición. Madrid. (2018) ISN 978-84-7867-767-8.
6. Grupo de trabajo de ICC y FA de la Sociedad Española de Medicina Interna. Protocolo de manejo de la insuficiencia cardíaca aguda. Disponible en <https://www.fesemi.org/grupos/cardiaca/noticias/protocolo-manejo-ica-ver-2021>. Comprobado 31/08/2021
7. Grupo de trabajo de ICC y FA de la Sociedad Española de Medicina Interna. Nuevo protocolo de manejo de la insuficiencia cardíaca crónica. Disponible en <https://www.fesemi.org/protocoloICCronica2021>. Comprobado 31/08/2021
8. Grupo de trabajo de ICC y FA de la Sociedad Española de Medicina Interna. Programa UMIPIC. Disponible en <https://www.fesemi.org/grupos/cardiaca/umipic/programa>. Comprobado 31/08/2021
9. Cerqueiro JM, González-Franco A, Montero-Pérez-Barquero M, Llácer P, Conde A, Dávila MF, Carrera M, et al. Reduction in hospitalisations and emergency department visits for frail patients with heart failure: Results of the UMIPIC healthcare programme. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2016; 216(1):8-14.
10. González-Franco A, Cerqueiro JM, Arevalo-Lorido JC, et al. Beneficios de un modelo asistencial integral en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca y elevada comorbilidad: programa UMIPIC. *Rev Clin Esp*. 2021. In press.

Enfermedad tromboembólica venosa en poblaciones específicas: mucho por aprender

Lucía Ordieres-Ortega, Pablo Demelo-Rodríguez

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye principalmente el embolismo pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP) de extremidades inferiores, es una causa importante de mortalidad, especialmente en grupos poblacionales concretos como los pacientes oncológicos o la mujer embarazada. La evidencia disponible sobre el tratamiento y la evolución de la ETV en determinadas poblaciones es escasa. En el presente número de Galicia Clínica, dos artículos van a abordar aspectos interesantes de la ETV en el embarazo y en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

El embarazo supone un aumento fisiológico, ya conocido y ampliamente estudiado, del riesgo trombotico en la mujer¹. Como expone el artículo por *Díaz Peromingo et al*, el embarazo produce un estado de hipercoagulabilidad como preparación previa al parto. Este incremento del riesgo protrombotico se mantiene, incluso de manera más pronunciada, en el postparto inmediato.

Los signos y síntomas habituales de la ETV, así como marcadores normalmente útiles para el despistaje, como el dímero D, son inespecíficos en la mujer embarazada, por lo que el diagnóstico supone un desafío en sí mismo³. Recientemente, el algoritmo YEARS fue validado como herramienta para excluir la EP en embarazadas². En caso de existir sospecha clínica de ETV, se debe confirmar el diagnóstico con técnicas de imagen adecuadas.

En este artículo, los autores repasan la evidencia disponible y las indicaciones de profilaxis antitrombótica en el embarazo, incluyendo asimismo un tema complejo como son las trombofilias y la problemática del manejo específico en estas pacientes. El mayor riesgo de ETV se ha descrito en pacientes con factor V Leiden en homocigosis o la mutación para el gen de la protrombina G20210A⁴, y se recomienda valorar profilaxis antitrombótica en pacientes embarazadas con trombofilia y antecedentes personales de ETV. La escala de Lyon ayuda a valorar la necesidad de profilaxis antitrombótica, estableciendo el riesgo de ETV durante el embarazo².

Díaz Peromingo et al realizan además una revisión de las indicaciones del filtro de vena cava (FVC) en la mujer embarazada. El FVC es un dispositivo de utilización en aumento en las últimas décadas, a pesar de no haberse evidenciado una reducción de la mortalidad asociada a la ETV⁵. Su principal indicación (y la única con evidencia suficiente) es el tratamiento en pacientes con ETV aguda y contraindicación absoluta para la anticoagulación. Se dispone de FVC permanentes o transitorios, recomendándose utilizar estos últimos con retirada precoz siempre que sea posible.

En el caso de las pacientes embarazadas con ETV, se postula que podría existir un subgrupo de pacientes con alto riesgo de recurrencia trombotica a pesar de anticoagulación correcta, en las que se podría plantear la colocación de un FVC de cara al parto, con retirada precoz^{2,3}. Sin embargo, se han descrito complicaciones como la perforación de la vena cava o la migración del filtro como consecuencia de la dilatación de la vena cava durante el embarazo⁵, por lo que se deben valorar cuidadosamente los riesgos y beneficios del procedimiento en cada caso individual.

Es necesaria más evidencia de cara a establecer un adecuado manejo en las mujeres embarazadas con ETV, especialmente al enfrentarse a problemas tan complejos como la profilaxis antitrombótica en mujeres embarazadas con trombofilias o las indicaciones de los FVC en los momentos del parto y del postparto.

En el segundo artículo, Enfermedad Tromboembólica Venosa en Pacientes con Enfermedades Autoinmunes en el Hospital Reina Sofía de Tudela⁶, los autores buscan extrapolar a su población los hallazgos de un artículo del Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica⁷ (RIETE), que establece que los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) presentan mayor riesgo de ETV y mayor mortalidad que aquellos pacientes sin EAS, pero no un aumento de las recurrencias o hemorragias mayores⁸.

Para ello, los autores recogieron información de 222 pacientes, de los cuales 19 presentaban una

Es necesaria más evidencia de cara a establecer un adecuado manejo en las mujeres embarazadas con ETV

enfermedad autoinmune sistémica, y realizaron un seguimiento mínimo de 10 años. El riesgo de recurrencia de ETV en los pacientes con EAS fue mayor, pero no se encontró una mayor mortalidad o un aumento del riesgo de hemorragia mayor. Como destacan los autores, es llamativa la alta prevalencia de EAS en su población (8.55%), así como una menor presencia de enfermedad renal y de cáncer respecto al estudio de RIETE, lo cual podría influir en la aparición de ETV, y no se recogen otros factores como el uso de medicaciones.

Se ha descrito un mayor riesgo de ETV en pacientes con EAS, especialmente durante los episodios de enfermedad activa y en algunas entidades específicas como la artritis reumatoide (riesgo mayor del doble)⁹, si bien las razones no están completamente claras¹⁰. El papel del tratamiento inmunosupresor ha sido investigado en la enfermedad de Behçet, pero no en otras, y el rol de la anticoagulación aún debe ser estudiado, no siendo posible realizar recomendaciones generales para el tratamiento de estos pacientes¹⁰.

La enfermedad tromboembólica venosa es una patología muy frecuente y cuya frecuencia está en aumento. Aunque la evidencia disponible sobre el manejo y pronóstico de la enfermedad es cada vez mayor, existen en la actualidad importantes lagunas de conocimiento, fundamentalmente en lo que respecta a grupos poblacionales más pequeños como embarazadas, pacientes con enfermedades autoinmunes, pacientes con trombofilia, etc. En estas poblaciones en las que la realización de ensayos clínicos es más compleja, cobran especial interés los datos surgidos de estudios poblacionales y de vida real, que aportan información relevante y abren la puerta al diseño de nuevos estudios.

REFERENCIAS

1. Bates SM. Pregnancy-associated venous thromboembolism: prevention and treatment. *SeminHematol.* 2011;48(4):271-84.
2. Díaz Peromingo JA, Núñez Fernández MJ. Filtro de vena cava y embarazo: algunas certezas y muchas incertidumbres. *Galicia Clin* 2021; 82-4: 208 - 213.
3. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J ObstetGynaecol.* 2012;52(1):14-22.
4. Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res.* 2012;129(6):673-80.
5. Duffet L, Carrier M. Inferior Vena Cava filters. *J ThrombHaemost.* 2017;15:3-12.
6. Ruiz-Sada P, Sampérez-Legarre A, Galbete A. Enfermedad Tromboembólica Venosa en Pacientes con Enfermedades Autoinmunes en el Hospital Reina Sofía de Tudela. [Resto de referencia].
7. Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, Ortiz S, Prandoni P, Brenner B et al. Rationale, Design and Methodology of the Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (RIETE). *ThrombHaemost.* 2018;118(1):214-224.
8. Ruiz Sada P, López-Núñez JJ, Samperiz A, Soto MJ, Pedrajas JM, Porras JA et al. Venous Thromboembolism in Patients With Autoimmune Disorders: Findings From the RIETE Registry. *Angiology.* 2020;71(2):131-138.
9. Kefti C, Boutigny A, Mohamedi N, Bouajil S, Magnan B, Amah G et al. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2021;88(3):105122.
10. Tamaki H, Khasnis A. Venous thromboembolism in systemic autoimmune diseases: a narrative review with emphasis on primary systemic vasculitides. *Vasc Med.* 2015;20(4):369-76.

Evaluación a los dos meses del alta hospitalaria tras la primera ola de COVID-19: presencia de síntomas persistentes

Assessment of hospitalized covid-19 patients two month after discharge: characterization of persistent symptoms

Blanca Ayuso García, María J Gude González, Antía Pérez López, Yoana Besteiro Balado, Cristina Pedrosa Fraga, Nagore Blanco Cid, María M Magariños Losada, Eva Romay Lema

Hospital Universitario Lucus Augusti

ABSTRACT

Introduction: a series of symptoms have been reported after COVID-19, which have been encompassed in the so-named “postCOVID syndrome”. PostCOVID syndrome is a heterogeneous disorder with an uncertain pathophysiology. The aim of this study is to describe the characteristics and frequency of symptoms after COVID-19 discharge and to analyze the possible implicated factors.

Methods: this is an observational prospective study with COVID-19 patients hospitalized from March to April 2020. Patients were assessed in an outpatient clinic two months after discharge, and serological, radiological and laboratory workup was conducted. Previous medical history, length of stay (LOS) and intensive care unit (ICU) admission were recorded. Persistent symptoms (PS) were defined as those appearing after the acute infection and present at follow-up.

Results: 74 patients were included. Mean age was 66 ± 13 years, and 54.4% patients were men. Six (8.1%) patients needed ICU admission, and median LOS was 8 (6-12) days. Forty (54.8%) patients presented PS, the most frequent being fatigue and dyspnea (20.3% each). 77% patients presented laboratory abnormalities but just in 11 cases (15.1%) were they severe. Ten (13.5%) had radiological abnormalities. 71 (95.9%) had positive IgG serology. There were no differences between patients with and without PS regarding previous medical history or acute infection course. PS patients had a higher heart rate 83 (75-93) vs 76 (65-85) bpm; $p=0.038$ at assessment.

Conclusion: symptoms and laboratory abnormalities are frequent two months after COVID-19, although usually mild. No predictors were found for the presence of PS, but larger studies are needed to ascertain this asseveration.

Keywords: COVID-19, persistent COVID, persistent symptoms, follow-up programs.

RESUMEN

Introducción: se han notificado tras el alta por COVID-19 una serie de síntomas englobados dentro del llamado “síndrome post-COVID”, un cuadro heterogéneo cuya fisiopatología es incierta. Nuestro objetivo es describir las características y frecuencia de síntomas tras el alta y analizar los posibles factores relacionados.

Métodos: estudio observacional prospectivo con pacientes ingresados por COVID-19 durante marzo-abril de 2020. Se evaluó en consulta a los dos meses tras el alta con valoración clínica, analítica, serología y radiografía de tórax. Se recogieron los antecedentes, la estancia hospitalaria y la necesidad de UCI. Se definieron síntomas persistentes (SP) como síntomas que aparecieron desde la infección aguda y que se mantenían al seguimiento.

Resultados: se revisaron 74 pacientes. La edad media fue 66 ± 13 años, siendo un 51,4% hombres. Seis (8,1%) ingresaron en UCI, y la mediana de estancia fue 8 (6-12) días. Cuarenta (54,8%) presentaron SP, siendo los más frecuentes astenia y disnea (20,3% ambos). Un 77% tenía alteraciones analíticas pero solo en 11 (15,1%) fueron relevantes. Diez (13,5%) presentaban alteraciones radiológicas y 71 (95,9%) tenían IgG positiva. No hubo diferencias entre los pacientes con y sin SP en sus antecedentes o evolución hospitalaria. Los pacientes con SP estaban más taquicárdicos [83 (75-93) lpm vs 76 (65-85) lpm; $p=0,038$], no existiendo diferencias significativas en el resto de variables.

Conclusión: al seguimiento tras la COVID-19 es frecuente la presencia de síntomas o alteraciones analíticas, aunque no suelen traducir gravedad. No encontramos variables que predijeran la presencia de los mismos, pero sería interesante analizar cohortes más amplias.

Palabras clave: COVID-19, COVID persistente, síntomas persistentes, programas de seguimiento.

INTRODUCCIÓN

Tras el impacto inicial de la pandemia COVID-19, se notificaron después del alta de los pacientes una serie de síntomas heterogéneos, en ocasiones persistentes y en otras de nueva aparición, que se han englobado dentro del conocido como “síndrome post-COVID” o “COVID persistente”¹. Estos síntomas se han puesto en relación con las secuelas de la propia infección, con secuelas derivadas de la hospitalización prolongada y la estancia en UCI, con el impacto emocional y psicológico que la pandemia ha supuesto a nivel global y con las patologías previas del paciente que tras una infección severa se pueden hacer más evidentes².

Por todo ello actualmente se están llevando a cabo programas de seguimiento a nivel global de estos pacientes para intentar describir y definir de forma adecuada el “síndrome post-COVID”³. En función de las series, los síntomas persistentes están presentes en un 40-90%^{4,5}, y conforman un cuadro heterogéneo que comprende desde secuelas físicas hasta funcionales y psicológicas.

El objetivo de nuestro estudio es describir la situación de nuestros pacientes a los dos meses del alta, determinando las características y frecuencia de síntomas y analizar los posibles factores asociados a su desarrollo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio de cohortes prospectivo de todos los pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2 confirmado mediante RT-PCR en exudado nasofaríngeo de marzo a abril de 2020 en el Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo). Al alta hospitalaria, se incluyó a todos los pacientes en un buzón administrativo para su posterior citación en consulta de revisión. Se decidió realizar la consulta a los dos meses para asegurar baja probabilidad de infección activa y dar tiempo suficiente a la resolución de la mayoría de síntomas relacionados con la infección aguda. Independientemente de qué servicio o facultativo hubiera atendido al paciente durante el ingreso, se citó a los pacientes en la

consulta de Enfermedades Infecciosas, siendo todos ellos evaluados por el mismo facultativo. Se excluyeron del estudio los pacientes con deterioro cognitivo grave o incapacidad para desplazarse a consulta, los cubiertos por mutuas aseguradoras privadas y los que rechazaron acudir a la consulta de revisión.

Se ha recogido consentimiento informado para la realización del estudio a todos los pacientes que acudieron a la consulta de revisión.

Además de historia clínica y exploración física completa, se realizó analítica (hemograma, bioquímica general, fibrinógeno, dímero D, proteína C reactiva y ferritina), serología con determinación de títulos de IgG y una radiografía de tórax.

Se revisó la historia clínica electrónica, recogiéndose los antecedentes relevantes, la estancia hospitalaria, así como si tuvieron necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Respecto a los valores analíticos se recogieron los correspondientes al día de ingreso, los valores extremos durante el mismo, y los de la consulta de revisión. Se registraron las alteraciones radiológicas si estaban presentes y el título de IgG.

Se definieron síntomas persistentes (SP) como la presencia al seguimiento de síntomas que aparecieron desde la infección aguda y que se mantenían al seguimiento. Se consideró que las variables analíticas estaban alteradas si estaban fuera del rango de valor de normalidad de nuestro laboratorio; así mismo se exploraron variaciones extremas, dos o tres veces por encima o debajo de dicho valor.

Las variables cuantitativas se expresan como media con derivación estándar o como mediana con rango intercuartílico; las variables cualitativas se expresan como porcentaje ajustado. Se usó el test de la T de Student o el la U de Mann-Whitney según correspondiera para el análisis de las variables cuantitativas y el test de Chi cuadrado para las cualitativas. Se consideró significación como $p < 0,05$. El análisis de datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 25 (IBM, Nueva York, EEUU, 2017).

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado se detectaron 727 resultados positivos en la provincia de Lugo, de los que 125 ingresaron en nuestro centro, falleciendo 17. De los 108 supervivientes, se excluyeron 34 pacientes: 8 pacientes por ser asegurados de sanidad privada y 21 pacientes por deterioro cognitivo o dependencia grave mientras que 5 rechazaron participar en el estudio (figura 1).

Se revisaron finalmente en la consulta 74 pacientes, el 68,5% de las altas. Sus características basales se describen la tabla 1. La

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes con COVID-19 evaluados



Tabla 1. Características generales de los pacientes

| | Total n=74 | Hombre n = 38 | Mujer n = 36 | p |
|----------------------------------|---------------|------------------|-----------------|-------|
| Características basales | | | | |
| Edad (años), media, DE | 66 ± 13 | 67 ± 11 | 66 ± 17 | > 0,1 |
| Edad > 65 años | 42 (56,8%) | 22 (57,9%) | 20 (55,6%) | > 0,1 |
| Obesidad (IMC > 30) | 28 (41,8%) | 21 (60,0%) | 7 (21,9%) | 0,002 |
| Antecedentes médicos | | | | |
| Hipertensión arterial | 39 (52,7%) | 19 (50,0%) | 20 (55,6%) | > 0,1 |
| Diabetes mellitus | 22 (29,7%) | 16 (42,1%) | 6 (16,7%) | 0,017 |
| Dislipemia | 35 (47,3%) | 17 (44,7%) | 18 (50,0%) | > 0,1 |
| Neumopatía (asma / EPOC) | 8 (10,8%) | 5 (13,2%) | 3 (8,3%) | > 0,1 |
| Cardiopatía | 9 (12,2%) | 5 (13,2%) | 4 (11,1%) | 1 |
| Inmunosupresión | 4 (5,4%) | 1 (2,6%) | 3 (8,3%) | > 0,1 |
| Cáncer | 5 (6,8%) | 3 (7,9%) | 2 (5,6%) | 1 |
| Psiquiátrico | 16 (21,6%) | 5 (13,2%) | 11 (30,6%) | 0,067 |
| Evolución durante ingreso | | | | |
| Estancia media (días) | 8 (6 -12) | 9 (6 -13) | 7 (5 - 12) | > 0,1 |
| Estancia > 10 días | 30 (40,5%) | 17 (44,7%) | 13 (36,1%) | > 0,1 |
| UCI | 6 (8,1%) | 4 (10,5%) | 2 (5,6%) | > 0,1 |
| Curso grave* | 31 (41,9%) | 18 (47,4%) | 13 (36,1%) | > 0,1 |

*UCI o estancia > 10 días

Tabla 2. Hallazgos en la consulta a los 2 meses del alta

| | n = 74 |
|---|--------------------|
| Síntomas | |
| Astenia | 15 (20,3%) |
| Disnea | 15 (20,3%) |
| Tos | 5 (6,8%) |
| Dolor torácico | 3 (4,1%) |
| Anosmia / ageusia | 1 (1,4%) |
| Mialgias / artralgias | 9 (12,2%) |
| Insomnio | 3 (4,1%) |
| Depresión | 3 (4,1%) |
| Ansiedad | 1 (1,4%) |
| Parestesias | 2 (2,7%) |
| Digestivos | 4 (5,4%) |
| Otros | 8 (10,8%) |
| Exploración física | |
| SpO2 (%) | 98 (97 - 98) |
| TAS (mmHg) | 150 ± 23 |
| TAD (mmHg) | 78 ± 8 |
| FC (latidos por minuto, lpm) | 81 ± 17 |
| Pruebas complementarias | |
| Hemoglobina (g/dL) | 13,8 ± 1,7 |
| Leucocitos (cels/mm ³) | 6.050 ± 1.490 |
| Linfocitos (cels/mm ³) | 2.110 ± 670 |
| Plaquetas (U/mm ³) | 217.300 ± 57.900 |
| Fibrinógeno (mg/dL) | 391 (346 - 423) |
| Dímero D (ng/mL) | 554 (319 - 824) |
| LDH (U/L) | 177 ± 33 |
| Ferritina (ng/mL) | 86 (33 - 175) |
| PCR (mg/L) | 0,70 (0,33 - 3,05) |
| Alguna alteración analítica | 57 (77%) |
| Alguna alteración analítica relevante | 11 (15,1%) |
| Alteración en radiografía de tórax | |
| | 10 (13,5%) |
| Serología (positiva) | |
| IgG (UA/ml) | 193 (124 - 322) |

SpO2: saturación parcial de oxígeno. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. FC: frecuencia cardiaca. LDH: lactato deshidrogenasa. PCR: proteína C reactiva.

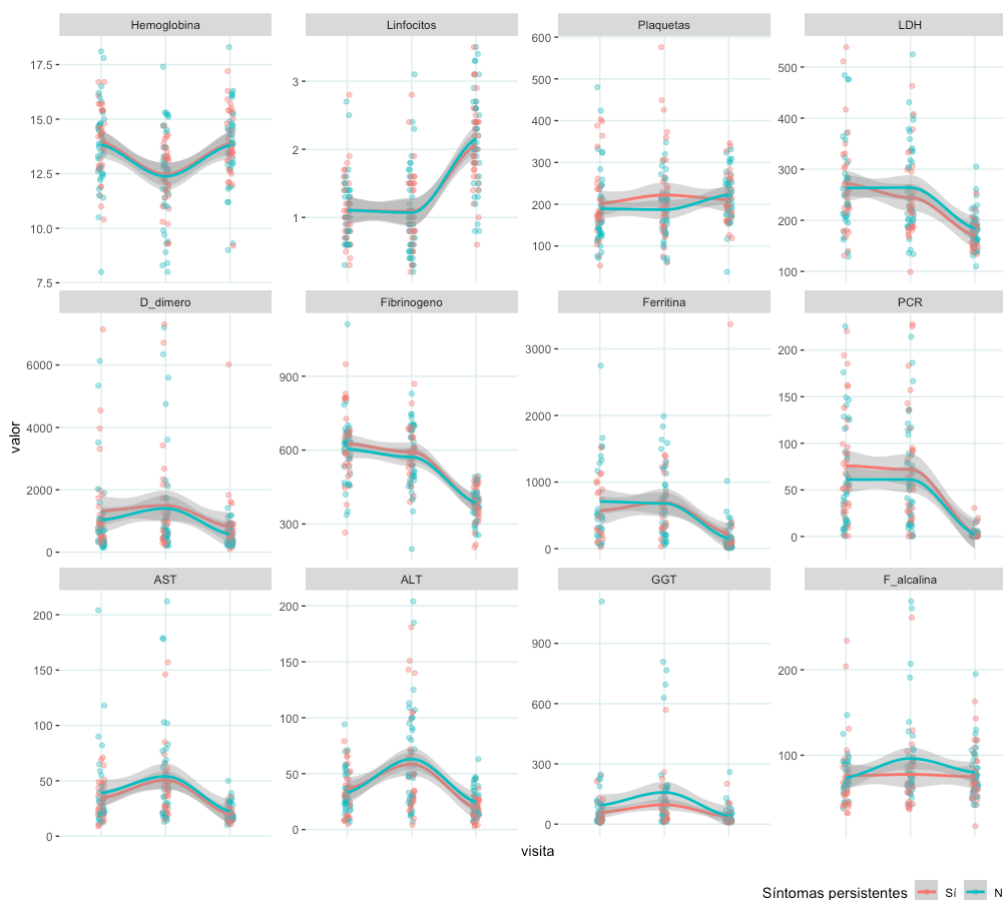
Tabla 3. Diferencias según presencia o no de síntomas persistentes en la consulta de revisión

| | Total n = 74 | Síntomas persistentes n = 40 | Sin síntomas persistentes n = 34 | p |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Exploración física | | | | |
| SpO2 (%) | 98 (97-98) | 98 (97-98) | 98 (96-98) | 0,05 |
| TAS (mmHg) | 150 ±23 | 144±25 | 159±18 | > 0,1 |
| TAD (mmHg) | 78 ±8 | 78±8 | 80±6 | > 0,1 |
| FC (lpm) | 80 (68-90) | 83 (75-93) | 76 (65-85) | 0,004 |
| Radiografía de tórax | | | | |
| Presencia de cualquier alteración | 10 (13,5%) | 5 (12,5%) | 5 (14,7%) | > 0,1 |
| Inmunidad | | | | |
| Serología (positiva) | 72 (97,3%) | 40 (100,0%) | 32 (94,1%) | > 0,1 |
| IgG (UA/ml) | 193 (124-322) | 180 (127-327) | 200 (124-338) | > 0,1 |
| Alteraciones analíticas | | | | |
| Anemia | | | | |
| <13g/dL* | 18 (24,3%) | 11 (27,5%) | 7 (20,6%) | > 0,1 |
| <9g/dL** | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | - |
| Linfopenia | | | | |
| <800/mm3* | 1 (1,4%) | 0 (0,0%) | 1 (2,9%) | > 0,1 |
| <500/mm3** | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Plaquetopenia | | | | |
| <130.000/mm3* | 4 (5,4%) | 2 (5,0%) | 2 (5,9%) | 1 |
| <100.000/mm3** | 1 (1,4%) | 1 (2,5%) | 0 (0%) | |
| Fibrinógeno | | | | |
| >400 mg/dL* | 28 (38,4%) | 16 (41,0%) | 12 (35,3%) | > 0,1 |
| >600 mg/dL | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | - |
| Dímero D | | | | |
| >500 ng/mL* | 40 (54,8%) | 19 (48,7%) | 21 (61,8%) | > 0,1 |
| >1000 ng/mL** | 8 (11,0%) | 4 (10,3%) | 4 (11,8%) | 1 |
| >1500 ng/mL | 4 (5,5%) | 0 (0,0%) | 4 (11,8%) | 0,04 |
| LDH | | | | |
| >280 UI/L* | 1 (1,4%) | 1 (2,5%) | 0 (0,0%) | 1 |
| >562 UI/L** | 1 (1,4%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | - |
| Ferritina | | | | |
| >322 ng/mL* | 11 (14,9%) | 6 (15,0%) | 5 (14,7%) | > 0,1 |
| >500 ng/mL** | 3 (4,1%) | 2 (5,0%) | 1 (2,9%) | 1 |
| >1000 ng/mL | 2 (2,7%) | 1 (2,5%) | 1 (2,9%) | 1 |
| PCR | | | | |
| > 5 mg/L* | 9 (12,1%) | 5 (12,5%) | 4 (11,8%) | 1 |
| >25 mg/L | 1 (1,4%) | 0 (0%) | 1 (2,9%) | > 0,1 |
| Albúmina <3 g/dL* | 1 (1,4%) | 1 (2,5%) | 0 (0%) | 1 |
| Alteración del perfil hepático | | | | |
| AST>34UI/L // ALT>50/UI/L* | 5 (6,8%) | 4 (10,0%) | 1 (2,9%) | > 0,1 |
| AST/ALTx2** | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | - |
| GGT>75UI/L // ALP>138UI/L* | 10 (13,5%) | 5 (12,5%) | 5 (14,7%) | > 0,1 |
| GGT/ALPx2** | 2 (2,7%) | 1 (2,5%) | 1 (2,9%) | 1 |
| Cualquier alteración analítica | 66 (90,4%) | 37 (92,5%) | 29 (87,9%) | > 0,1 |

SpO2: saturación parcial de oxígeno. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. FC: frecuencia cardiaca. LDH: lactato deshidrogenasa. PCR: proteína C reactiva. AST: aspartato transaminasa. ALT: alanina transaminasa. GGT: gamma-glutamil transferasa. ALP: fosfatasa alcalina. (*) Límites de normalidad de laboratorio.

(**) Criterios HLH-4.

Figura 2. Evolución de los principales parámetros analíticos (al ingreso, valor extremo durante el mismo, y a los 2 meses del alta) según presencia o no de síntomas persistentes



edad media fue de 66.5 ± 12.8 años, siendo un 51,4% hombres. Entre sus antecedentes destacaba que 39 (52,7%) presentaban hipertensión, 22 (29,7%) diabetes mellitus (DM), y 8 (10,8%) neopatía crónica (asma o EPOC). Habían tomado psicofármacos o habían tenido diagnóstico previo de patología psiquiátrica 16 pacientes (21,6%). Durante el episodio de hospitalización 6 pacientes (8,1%) precisaron ingreso en UCI para soporte ventilatorio. La mediana de estancia hospitalaria fue de 8 (6-12) días, siendo en un 40,5% de los casos mayor de 10 días. En el análisis por sexos los hombres presentaban con más frecuencia obesidad (60,0% vs 21,9%; $p=0,002$) y DM (42,1% vs 16,7%; $p=0,017$). Las mujeres tenían más frecuentemente antecedentes psiquiátricos, aunque sin significación estadística (30,6% vs 13,2%; $p=0,067$).

En la tabla 2 se resumen los hallazgos al seguimiento. Durante el mismo, 40 pacientes (54,8%) tenían algún síntoma persistente desde el alta, siendo los más frecuentes la astenia y la disnea (20,3% cada uno). Al categorizar los síntomas, 16 pacientes (21,6%) presentaban clínica respiratoria (disnea o tos), 6 (8,3%) presentaban clínica psiquiátrica (ansiedad, insomnio o depresión), 10 (13,5%) síntomas músculo-esqueléticos (mialgias, artralgias, parestesias) y 4 (5,4%) síntomas digestivos; el resto (51,2%), presentaban otras categorías (por ejemplo, astenia o anosmia/disgeusia).

De los 16 pacientes con clínica respiratoria, 13 tenían una radiografía normal (81,3%), siendo en ellos la mediana de SpO₂ de 98 (96-98) %. Un paciente presentaba Saturación de O₂ basal de 93%, pero se objetivó descompensación cardiaca en el momento de la revisión.

Respecto a las alteraciones analíticas, un 77% tenía alguna alteración en los parámetros analizados, pero solo en 11 pacientes (15,1%) estas tenían relevancia (citopenia severa según los criterios HLH-4⁶, o parámetros inflamatorios y/o transaminasas por encima del doble de la normalidad).

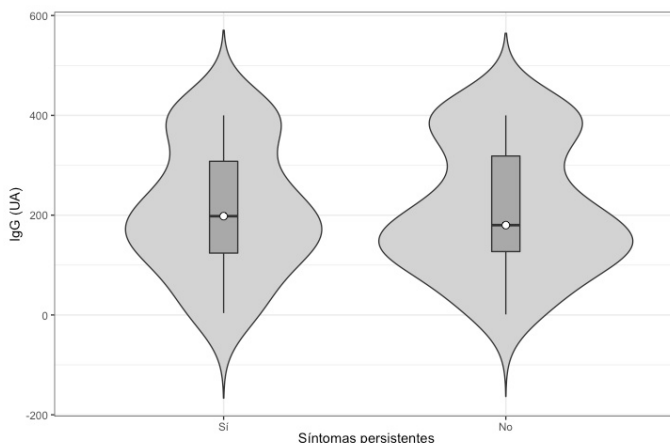
La alteración analítica más frecuente al seguimiento fue la elevación del fibrinógeno (38,4%) y del dímero D (54,8%) (Tabla 3). El valor máximo de fibrinógeno fue de 484 mg/mL (límite mayor de normalidad 400 mg/dL). Ocho pacientes (11,0%) presentaron un dímero D por encima de 1.000 ng/mL; el valor máximo al seguimiento fue 6.000 ng/mL, en un paciente con signos de trombosis venosa profunda en pierna derecha que se confirmó mediante eco-doppler, y el siguiente valor máximo fue de 1.831 ng/mL.

La alteración hematológica más frecuente fue la presencia de anemia (24,3%; límite inferior de normalidad 13 g/dL), mientras que sólo un paciente presentó linfopenia (límite de normalidad 800/mm³) y 4 plaquetopenia (límite de normalidad 130.000/mm³).

10 pacientes (13,5%) presentaban alteraciones radiológicas persistentes: dos pacientes con atelectasias laminares, dos pacientes con opacidades periféricas bilaterales, dos pacientes con lesiones fibróticas localizadas y cuatro pacientes con afectación intersticial multilobar. 71 (95,9%) tenían IgG frente al SARS-CoV-2 positiva.

Reunían criterios de SP 40 pacientes (54,8%); sus características comparadas con aquellos que no lo presentaron se resumen en la tabla 3. No hubo diferencias relevantes en cuanto a sus antecedentes médicos, estancia hospitalaria o necesidad de ingreso en UCI entre los pacientes con y sin SP.

Figura 3. Distribución de los títulos de IgG a los 2 meses del alta, según presencia o no de síntomas persistentes. La caja representa mediana con percentil 25-75. El área sombreada representa la distribución de valores de la muestra



A la valoración en la consulta de seguimiento, los pacientes con SP tenían mayor frecuencia cardíaca [83 (75-93) vs 76 (65-85); $p = 0,038$], no existiendo diferencias significativas en el resto de constantes incluyendo la saturación de oxígeno ($p = 0,05$). No se encontró ninguna diferencia en las alteraciones analíticas entre ambos grupos al seguimiento, y en ambos se observaba una tendencia a la normalización de las mismas tras el alta (figura 2). Tampoco hubo diferencias en cuanto a presencia de alteraciones radiológicas, serología positiva o en los títulos de IgG (figura 3). Se analizaron las alteraciones analíticas al ingreso, así como los valores extremos durante el mismo (anexo 1), y no se encontró ninguna diferencia que pudiese predecir el desarrollo posterior de SP.

DISCUSIÓN

Nuestro grupo de trabajo ha realizado un seguimiento sistemático a los dos meses de todos los pacientes ingresados por COVID-19 durante la primera ola. Nuestros datos confirman una alta tasa de presencia de síntomas a los dos meses del seguimiento (en torno al 50%). Esta tasa es muy variable en la literatura, con datos que van desde el 40% hasta el 90%^{4,5,7}, lo cual está probablemente en relación con la gran heterogeneidad de los estudios existentes, en cuanto a la población de estudio (ambulatoria, hospitalizada, grave; edades, razas y tasa de comorbilidad variables, etc), el diseño del mismo (encuestas telefónicas, encuestas autoadministradas, consultas presenciales) y en cuanto a la forma de abordaje (cribado sólo de síntomas, con analítica o con pruebas radiológicas y de función respiratoria). Cuando se evalúa su evolución en el tiempo, la mayoría tienden a mejorar a los seis meses de seguimiento⁵.

En nuestra muestra, los síntomas más frecuentes fueron la disnea y la astenia, ambos en torno al 20%. Algunos estudios en pacientes exclusivamente hospitalizados han reportado tasas similares a las nuestras⁸ mientras que otras hasta las duplican⁹. Parte de estas diferencias pueden ser debidas al diseño de nuestro estudio, de forma que se han evaluado de forma presencial (no mediante cuestionarios telefónicos o mediante soporte electrónico). En un metanálisis reciente de pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados se refleja que en torno un 80% de los pacientes presentaba uno o más síntomas, de los cuales los más frecuentes eran por orden astenia (58%), cefalea (44%), déficit de atención (27%), alopecia (25%) y disnea (24%). Los autores señalan la dificultad

de interpretación de los hallazgos dado que la heterogeneidad de los estudios era desde moderada hasta alta¹⁰.

La alteración analítica al seguimiento más frecuente en nuestro estudio fue la elevación del fibrinógeno y del dímero D. Las alteraciones analíticas de los pacientes con COVID-19 son frecuentes y a veces severas al ingreso, pero suelen mejorar y la mayoría desaparecen con el tiempo. Mandal et al. evaluaron estas alteraciones y no encontraron correspondencia con peor evolución ni con enfermedad subyacente¹¹. Aunque existen datos en la literatura de tasa no desdiables de alteraciones radiológicas y en las pruebas de función respiratoria (principalmente alteración en la capacidad de difusión), estos no siempre traducen síntomas clínicos^{12,13}. Además, se ha de tener en cuenta que muchos de estos estudios no disponen de datos previos a la enfermedad por COVID-19 y que series previas de otros coronavirus (SARS y MERS) ya mostraron hallazgos similares, que en su mayoría acababan desapareciendo^{14,15}. Por este motivo, unas guías recientes desaconsejan la realización sistemática de pruebas radiológicas y de función respiratoria a todos los pacientes durante el seguimiento¹⁵.

Sudre et al. señalaron la edad, el sexo femenino y el número de síntomas al inicio de la fase aguda como posibles predictores de COVID persistente posterior¹⁶. En nuestra serie, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SP y los que no lo presentaban en cuanto a sus antecedentes, su evolución durante la hospitalización ni en cuanto a las pruebas complementarias previas. Tampoco nos han sido útiles para discriminar a los pacientes con síntomas persistentes las alteraciones analíticas al seguimiento. El único dato objetivo diferente en ambos grupos fue la discreta mayor frecuencia cardíaca a la valoración en aquellos con SP, sin embargo la alta variabilidad de la frecuencia cardíaca y su influencia por factores externos debe hacer que este dato se evalúe con cautela. Nosotros hemos realizado (aunque no de manera sistemática) ecocardiograma a parte de estos pacientes, no encontrando alteraciones relevantes. Sin embargo un estudio sobre 100 pacientes recuperados tras la infección aguda por el SARS-CoV-2 demostró la presencia de disfunción sistólica y edema e inflamación miocárdica mediante resonancia cardíaca¹⁷. Habrá que esperar más estudios para valorar qué pruebas de función cardíaca son útiles para la evaluación de pacientes con síntomas persistentes en el seguimiento.

Nuestro estudio tiene fortalezas, como son la evaluación sistemática con las mismas pruebas y por el mismo facultativo a un porcentaje significativo de las altas y el carácter presencial de la misma. Su principal limitación es el pequeño tamaño muestral y que debido a que todos los pacientes corresponden a un mismo centro, los resultados pueden no ser extrapolables. En este sentido, nuestros pacientes se sitúan en el grupo de los de mayor edad respecto a otros, en consonancia con nuestra población. Por otro lado, nuestro estudio no aporta datos del seguimiento a largo plazo, lo que sería interesante para caracterizar mejor el cuadro.

Si bien la atención presencial de estos pacientes permite una adecuada caracterización clínica, sería interesante hacer uso de herramientas estructuradas y validadas para cuantificar las consecuencias a medio plazo de la enfermedad, así como para facilitar la comparación con otras series. Se han propuesto aproximaciones como la C19-YRS¹⁸, y probablemente sean útiles algunas ya establecidas, como la EQ-5D¹⁹. Su idoneidad ha de ser definida en nuevos estudios.

En conclusión, tras la infección aguda por SARS-CoV-2 pueden persistir o aparecer al seguimiento síntomas variados que en la gran

mayoría de pacientes no traduce gravedad o enfermidade. También es frecuente la aparición de sintomatología psiquiátrica reactiva al proceso de enfermidade previo. En nuestro estudio, no hemos encontrado variables que permitan predecirlo, aunque sería interesante explorar otras series más amplias en busca de los mismos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitó y obtuvo consentimiento informado a todos los pacientes para la inclusión de sus datos.

FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no haber recibido financiación ni tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE Guidel. 2020; 1–35.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-615.
- Landi F, Gremese E, Bernabei R, Fantoni M, Gasbarrini A, Settanni CR, et al. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(8):1613–20.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–5.
- Wang X, Xu H, Jiang H, Wang L, Lu C, Wei X, et al. Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: A prospective cohort study. *Qjm.* 2020;113(9):657–65.
- Henter J, Horne A, Arico M, Egeler R, Filipovich A, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *PediatrBloodCancer.* 2008;48(2):124–31.
- Moreno-pérez O, Merino E, Leon-ramirez J, Andres M, Manuel J, Arenas-jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82(3):378–83.
- Prescott H. Outcomes for Patients Following Hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021;325(15):1511-1512.
- Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93(2):1013–22.
- López-León S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebollo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J.* 2021;1–22.
- Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. "Long-COVID": A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax.* 2020;1–3.
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–32.
- Zhao Y miao, Shang Y min, Song W bin, Li Q quan, Xie H, Xu Q fu, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25:100463.
- Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2020;52(5).
- George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020;75(11):1009–16.
- Sudre C, Murray B, Varsavsky T, Graham M, Penfold R, Bowyer R, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-631.
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–73.
- Sivan M, Halpin S, Hollingworth L, Snook N, Hickman K, Clifton IJ. Development of an integrated rehabilitation pathway for individuals recovering from COVID-19 in the community. *J Rehabil Med.* 2020;52(8).
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Hamon A, Gouze H, Doucet L, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–6.

Anexo 1. Parámetros analíticos, valores extremos durante el episodio de hospitalización

| | Total (n=74) | Síntomas persistentes (n=40) | Sin síntomas persistentes (n=34) | p |
|---------------------------------------|--------------|------------------------------|----------------------------------|------|
| Anemia | | | | |
| <13g/dL | 43 (58,1%) | 25 (62,5%) | 18 (52,9%) | >0,1 |
| <9g/dL | 4 (5,4%) | 4 (10,0%) | 0 (0,0%) | >0,1 |
| Linfopenia | | | | |
| <800/mm3 | 25 (33,3%) | 15 (37,5%) | 10 (29,4%) | >0,1 |
| <500/mm3 | 10 (13,5%) | 6 (15,0%) | 4 (11,8%) | >0,1 |
| Plaquetopenia | | | | |
| <130.000/mm3 | 12 (16,2%) | 7 (17,5%) | 5 (14,7%) | >0,1 |
| <100.000/mm3 | 7 (9,5%) | 4 (10,0%) | 3 (8,8%) | 1 |
| Elevación fibrinógeno | | | | |
| >400 mg/dL | 64 (94,1%) | 34 (91,9%) | 30 (96,8%) | >0,1 |
| >600 mg/dL | 31 (45,6%) | 17 (45,9%) | 14 (45,2%) | 1 |
| Elevación dímero D | | | | |
| >500 ng/mL | 54 (75,0%) | 28 (71,8%) | 26 (78,8%) | >0,1 |
| >1000 ng/mL | 32 (44,4%) | 15 (38,5%) | 17 (51,5%) | >0,1 |
| >1500 ng/mL | 19 (26,4%) | 10 (25,6%) | 9 (27,3%) | >0,1 |
| Elevación LDH | | | | |
| >280 UI/L* | 23 (33,8%) | 14 (36,8%) | 9 (30,0%) | >0,1 |
| >562 UI/L | 1 (1,4%) | 0 (0,0%) | 1 (3,3%) | >0,1 |
| Elevación ferritina | | | | |
| >322 ng/mL* | 39 (67,2%) | 21 (61,8%) | 18 (75,0%) | >0,1 |
| >500 ng/mL | 32 (55,2%) | 17 (50,0%) | 15 (62,5%) | >0,1 |
| >1000 ng/mL | 16 (27,6%) | 9 (26,5%) | 7 (29,2%) | >0,1 |
| Elevación PCR | | | | |
| > 5 mg/L* | 67 (91,8%) | 37 (92,5%) | 30 (90,9%) | >0,1 |
| >50 mg/L | 40 (54,8%) | 21 (52,5%) | 19 (57,6%) | >0,1 |
| Albúmina <3 g/dL | 9 (14,5%) | 7 (19,4%) | 2 (7,7%) | >0,1 |
| Alteración del perfil hepático | | | | |
| AST>34UI/L // ALT>50/UI/L | 44 (66,7%) | 24 (63,2%) | 20 (71,4%) | >0,1 |
| AST/ALTx2** | 19 (29,7%) | 12 (32,4%) | 7 (25,9%) | >0,1 |
| GGT>75UI/L // ALP>138UI/L | 32 (50,8%) | 21 (58,3%) | 11 (40,7%) | >0,1 |
| GGT/ALPx2** | 18 (29,0%) | 12 (33,3%) | 6 (23,1%) | >0,1 |

Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con Enfermedades Autoinmunes en el Hospital Reina Sofía de Tudela

Venous thromboembolism in patients with autoimmune disorders a small Hospital

Pablo Ruiz-Sada¹, Ángel Sampérez-Legarre¹, Lara Palacios-García¹, Arkaitz Galbete², Gregorio Tiberio López²

¹Medicina Interna Hospital Reina Sofía de Tudela. ²Navarrabiomed-Complejo Hospitalario de Navarra-UPNA, Idisna, Redissec

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) tienen alto riesgo de desarrollar Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV). El comportamiento clínico una vez empiezan con el tratamiento anticoagulante acaba de ser descrito por el grupo RIETE durante este año.

Material y métodos: Creamos una base de datos en el Hospital Reina Sofía para comparar las tasas de recurrencias, sangrado mayor y muerte durante el tratamiento anticoagulante de acuerdo a la presencia o ausencia de EAS.

Resultados: No se detectan diferencias significativas en las características basales de los pacientes salvo en la presencia de ETV idiopática y de anticuerpos antifosfolípidos. Los enfermos con EAS presentan mayores tasas de recurrencia estando bajo tratamiento anticoagulante y similares tasas de hemorragia y mortalidad.

Conclusiones: En un escenario local y más homogéneo de partida que el observado en el RIETE, los enfermos con EAS presentan mayor tendencia a recurrir estando en tratamiento anticoagulante que los enfermos sin esta condición.

Palabras clave: Enfermedad Tromboembólica, Enfermedades autoinmunes, Trombosis, Hemorragia

ABSTRACT

Background: Patients with Autoimmune Disorders (AD) are at increased risk for venous thromboembolism (VTE). The natural history of VTE in these patients has been consistently evaluated by RIETE investigators this year.

Methods: We used a newly created database in Reina Sofía's Hospital to compare the rates of VTE recurrences, major bleeding and death during the course of anticoagulation according to the presence or absence of autoimmune disorders.

Results: No significant differences were detected in the baseline characteristics of patients except for the presence of idiopathic VTE and antiphospholipid antibodies. Patients with AD presented higher rates of recurrence while being under anticoagulant treatment and similar rates of bleeding and mortality.

Conclusions: In a more local and homogeneous starting scenario than what was observed in the RIETE, patients with AD have a greater tendency to recur while being on anticoagulant treatment than patients without this condition.

Keywords: Thromboembolic disease, Autoimmune disease, Thrombosis

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cualquier condición autoinmune tienen un riesgo aumentado de desarrollar Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV).¹⁻⁹ El comportamiento clínico de estos pacientes a lo largo del tratamiento anticoagulante acaba de ser descrito por el grupo RIETE (Registro Informatizado Enfermedad Tromboembólica) en un análisis que demuestra diferencias en mortalidad, pero no en recurrencias o sangrados mayores.¹⁰

La incidencia de ETV en el Hospital Reina Sofía es de 10 pacientes por mes aproximadamente. Dicho centro lleva participando en este registro desde su creación, habiendo reclutado a día de hoy múltiples pacientes. Desconocemos si lo observado en el RIETE es extrapolable a nivel local. Por ello proponemos una comparativa de las características clínicas y de los eventos durante el tratamiento anticoagulante entre pacientes con y sin Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS) dentro del entorno del Hospital Reina Sofía (HRS) de Tudela.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión

Se incluyen pacientes de forma consecutiva diagnosticados en el Hospital Reina Sofía de Trombosis Venosa Profunda (TVP) o Embolia Pulmonar (EP) aguda sintomática confirmadas por test objetivos: ecografía de compresión o venografía con contraste para TVP y escáner multidetector (angio-TC), angiografía o gammagrafía de ventilación perfusión para EP. Todos los pacientes (o sus familiares) dieron verbalmente o por escrito su consentimiento informado para participar en el estudio, de acuerdo con lo exigido por el comité local de ética.

Diseño

El período de inclusión empezó en Enero de 2008 y terminó en Diciembre de 2009 de manera que se incluyen hasta 222 pacientes de manera consecutiva y se consigue un seguimiento mínimo posterior de 10 años en todos los sujetos. Solo se reclutaron pacientes con ETV aguda sintomática en los que se contase con suficiente información como para obtener las variables a estudio. Las variables resultado en el estudio fueron recurrencias de ETV (considerando recurrencias a lo largo de los 10 años de seguimiento), sangrado mayor y muerte (ambas ocurridas durante el tratamiento anticoagulante). Sangrado mayor se consideró aquel que requiriese transfusión de dos o más concentrados de hemáties, hemorragia visible cuantificada como hematemesis, melenas, epistaxis incoercible, hemorragia retroperitoneal, espinal, o intracraneal.

Según un estudio reciente¹¹ el riesgo de EP es particularmente alto en ciertas EAS, como son el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), las miopatías inflamatorias, la panarteritis nodosa, la trombopenia-autoinmune y la anemia hemolítica autoinmune. En nuestro estudio se incluyeron todas ellas.

Variables del estudio

Se incluyen características basales como la edad, el sexo y las comorbilidades más importantes (afecciones cardíacas, pulmonares o renales). Se recoge la presencia o no de Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS) y se define cual. Se diferencia entre TVP, EP o concomitancia de ambas. Se recogen también los factores de riesgo clásicamente asociados con ETV, la presencia o no de Anticuerpos Antifosfolípidos (entendida esta variable como la presencia

de cualquiera de los 3 conocidos: Anticoagulante lúpico, Anti $\beta 2$ glicoproteína I o Anticardiolipina) el tratamiento a largo plazo elegido y su duración. Inmovilización se define como reposo en cama con o sin derecho a ir al baño durante 4 o más días en los 2 meses previos al diagnóstico. Cirugía se define como operación en los 2 meses previos al diagnóstico. Cáncer activo se refiere a cáncer diagnosticado en los 3 meses previos al diagnóstico o cáncer en tratamiento (salvo paliativo).

Tratamiento y seguimiento

Los pacientes fueron manejados de acuerdo con las guías de práctica clínica. Se recogieron detalladamente el tipo de tratamiento anticoagulante y la duración. Tras el alta, se cita al paciente en consultas donde se realiza búsqueda activa de signos o síntomas de recurrencia o sangrado mayor. Las sospechas de recurrencia se abordan apropiadamente con ecografía doppler de compresión, angio-TC, gammagrafía o angiografía según proceda.

Análisis estadístico

Inicialmente, se comparan las características basales y los eventos (recurrencia, hemorragia y mortalidad) entre los dos grupos usando test chi cuadrado o test de Fisher para las variables categóricas y test t o test U de Mann Whitney para las variables cuantitativas. En el análisis multivariante, se incluyen las variables con un p-valor <0.2 en el análisis univariante. Finalmente, se eliminaron del modelo las variables no significativas consideradas no relevantes clínicamente y que su exclusión del modelo no resultaba en un cambio en el resto de estimaciones. Todos los análisis se hicieron con el programa IBM SPSS v.25.

RESULTADOS

De los 222 pacientes reclutados durante los años 2008 y 2009 en el Hospital Reina Sofía de Tudela, 19 (8,55%) tenían una EAS: Arteritis de la temporal 4, LES 4, Arteritis reumatoide 4, Enfermedad inflamatoria intestinal 3, Polimialgia reumática 2, Enfermedad de Bechet 1 y polimiositis 1.

En la tabla 1 se comparan las características demográficas y clínicas de ambos grupos sin observarse grandes diferencias (Tabla 1). Aunque no hubo diferencias significativas, el grupo de enfermos con EAS era 2,8 años mayor y predominantemente femenino. La presencia de TVP o EP fue similar en ambos grupos, así como las comorbilidades estudiadas (EPOC, comorbilidad renal o cardíaca). En cuanto a los factores de riesgo predisponentes para trombosis encontramos mayor presencia de ETV idiopático y de anticuerpos antifosfolípidos en el grupo EAS.

Sin que se llegase a detectar significación estadística, los pacientes con EAS recibieron de media 35 días más de tratamiento anticoagulante. El uso de heparinas, fármacos anti vitamina K y NACOs fue similar en ambos grupos.

Durante el curso del tratamiento, ambos grupos presentaron similar tasa de hemorragias Odds Ratio (OR): 1.06 (IC95% 0.23-4.88; p 1.0) y de mortalidad 1.08 (IC95%: 0.39-2.95; p 0.885). El análisis de recurrencias, sin embargo, encontró más recurrencias, OR 4.85 (IC95%: 1.84-12.8; p 0.002) en los pacientes con EAS.

Ajustando por el resto de variables, solamente se observa un efecto significativo de la enfermedad autoinmune en recurrencia, con 4 veces más riesgo de recurrencia OR 3.96 (IC95%:1.38-11.3). En mortalidad se observa un efecto relevante, pero no llega a ser estadísticamente significativo OR 2.80 (IC95%: 0.81-9.73) y no se observó diferencia en hemorragia OR 1.58 (IC95%: 0.32-7.79).

No se observan factores asociados de manera estadísticamente significativa con recurrencia. Sin embargo, la variable Antivitrk muestra un efecto relevante cercano a la significación estadística, casi tres veces más riesgo OR 2.92 (IC95%: 0.97-8.82) y también la duración OR 0.97 (IC95%: 0.94-1.00).

En el caso de hemorragia, la edad y APETV aparecen como factores de riesgo, APETV multiplica por 5 el riesgo de hemorragia y por cada año de más el riesgo aumenta en un 7% OR 1.07 (IC95%: 1.02-1.12). En cuanto a mortalidad, se asocian de manera significativa las variables edad, EPOC, Cáncer y Antivitrk.

DISCUSIÓN

El HRS de Tudela es un hospital de segundo nivel que se encuentra en el sur de Navarra. Atiende a una población de referencia de 100.000 habitantes aproximadamente. Teniendo en cuenta la incidencia anual del ETV en población general estimada entre 70 y 180 casos año por cada 100 000 habitantes, se estima que los ingresos por ETV en el HRS son de 10 al mes.

Las EAS son procesos patológicos en los cuales el sistema inmune ataca componentes normales del propio individuo. Aunque no se conoce con exactitud su prevalencia real, algunas estimaciones indican que más del 20% de la población general sufre alguna de estas enfermedades.¹¹ En el análisis de la cohorte del Hospital Reina Sofía, encontramos que un 8,55% de los pacientes diagnosticados de ETV presentaban una EAS. Estos datos contrastan con lo aprendido del RIETE¹⁰ donde se encontró una prevalencia del 2,5%. Según un estudio reciente¹² el riesgo de EP es particularmente alto en ciertas EAS, como son el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), las miopatías inflamatorias, la panarteritis nodosa, la trombopenia autoinmune y la anemia hemolítica autoinmune. En nuestro estudio, al igual que el del RIETE, se incluyeron todas ellas además de la Artritis reumatoide, la Arteritis de la temporal, la Polimialgia reumática, la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y la enfermedad de Bechet.

En la cohorte del Reina Sofía, el grupo con EAS fue de media 2,8 años mayor y, como cabría esperar, mayoritariamente femenino. Las comorbilidades estudiadas se distribuyeron homogéneamente entre grupos y los factores de riesgo para trombosis también, salvo por la preponderancia de ETV idiopática y de anticuerpos antifosfolípidos. En el estudio del RIETE, sin embargo, los grupos son muy diferentes, detectándose, entre otros mayor, presencia de enfermedad renal en el grupo EAS (41% vs 36%) y menor presencia de cáncer (12% vs 23%).

Por consiguiente, los eventos registrados en ambos estudios difieren. El análisis del grupo RIETE no encuentra diferencias en recurrencias o sangrados entre grupos, pero sí una menor mortalidad en los sujetos con EAS. En la cohorte del Reina Sofía, los pacientes con EAS recurren más, dato que resiste el análisis multivariante, y además, no se encuentran diferencias en mortalidad ni sangrados. Sabemos que el síndrome antifosfolípido y la edad son factores de riesgo establecidos para trombosis¹³. Entendemos también que en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa idiopática (no provocada) el riesgo de recurrencia es elevado¹⁴. Además, la incidencia de ETV varía geográficamente^{15,16}, siendo más frecuente en etnia blanca que en asiáticos o latinoamericanos. En nuestro entorno la etnia predominante es la blanca-caucásica y el registro RIETE incluye investigadores de los cinco continentes.¹⁷ Todo esto son factores que explican la mayor tasa de recurrencia en el grupo EAS en nuestro estudio.

Tabla 1. Comparación entre pacientes con y sin enfermedad autoinmune

| Variable | Categoría | EAS no (n=203) | EAS sí (n=19) | OR (IC95%) | p-valor |
|------------------|---------------|----------------|---------------|------------------|---------|
| Edad | Media (sd) | 71.6 (15.2) | 74.4 (8.0) | 2.9 (-4.1-9.8) | 0.4191 |
| Sexo | Mujer | 121 (52.6%) | 13 (68.4%) | | |
| | Hombre | 109 (47.4%) | 6 (31.6%) | 0.51 (0.19-1.40) | 0.1842 |
| TVP | No | 84 (36.5%) | 8 (42.1%) | | |
| | Sí | 146 (63.5%) | 11 (57.9%) | 0.79 (0.31-2.04) | 0.6282 |
| TEP | No | 105 (45.7%) | 8 (42.1%) | | |
| | Sí | 125 (54.3%) | 11 (57.9%) | 1.16 (0.49-2.98) | 0.7652 |
| EPOC | No | 179 (77.8%) | 15 (78.9%) | | |
| | Sí | 51 (22.2%) | 4 (21.1%) | 0.94 (0.30-2.94) | 1.03 |
| HEART | No | 152 (66.1%) | 13 (68.4%) | | |
| | Sí | 78 (33.9%) | 6 (31.6%) | 0.90 (0.33-2.46) | 0.8362 |
| ERC | No | 181 (78.7%) | 15 (78.9%) | | |
| | Sí | 49 (21.3%) | 4 (21.1%) | 0.98 (0.31-3.10) | 1.03 |
| APETV | No | 205 (89.1%) | 19 (100.0%) | | |
| | Sí | 25 (10.9%) | 0 (0.0%) | | 0.2323 |
| Inmovilidad | No | 152 (66.1%) | 14 (73.7%) | | |
| | Sí | 78 (33.9%) | 5 (26.3%) | 0.70 (0.24-2.00) | 0.5002 |
| Cirugía | No | 205 (89.1%) | 18 (94.7%) | | |
| | Sí | 25 (10.9%) | 1 (5.3%) | 0.47 (0.06-3.56) | 0.7022 |
| Cáncer | No | 193 (83.9%) | 18 (94.7%) | | |
| | Sí | 37 (16.1%) | 1 (5.3%) | 0.29 (0.04-2.24) | 0.3233 |
| Estrógenos | No | 114 (94.2%) | 13 (100.0%) | | |
| | Sí | 7 (5.8%) | 0 (0.0%) | | 1.03 |
| Embarazo | No | 120 (99.2%) | 13 (100.0%) | | |
| | Sí | 1 (0.8%) | 0 (0.0%) | | 1.03 |
| Idiopático | No | 164 (71.3%) | 7 (36.8%) | | |
| | Sí | 66 (28.7%) | 12 (63.2%) | 4.26 (1.61-11.3) | 0.0022 |
| Antifosfolípidos | No | 229 (100.0%) | 17 (89.5%) | | |
| | Sí | 0 (0.0%) | 2 (10.5%) | | 0.0063 |
| Duración | Mediana (RIQ) | 180.0 (945.0) | 215.0 (962.0) | | 0.4444 |
| Heparinas | No | 174 (75.7%) | 15 (78.9%) | | |
| | Sí | 56 (24.3%) | 4 (21.1%) | 0.83 (0.26-2.60) | 1.03 |
| Antivitk | No | 56 (24.3%) | 2 (10.5%) | | |
| | Sí | 174 (75.7%) | 17 (89.5%) | 2.74 (0.61-12.2) | 0.2593 |
| Nacos | No | 214 (93.0%) | 19 (100.0%) | | |
| | Sí | 16 (7.0%) | 0 (0.0%) | | 0.6193 |
| Recurrencias | No | 194 (84.3%) | 10 (52.6%) | | |
| | Sí | 36 (15.7%) | 9 (47.4%) | 4.85 (1.84-12.8) | 0.0023 |
| Hemorragias | No | 207 (90.0%) | 17 (89.5%) | | |
| | Sí | 23 (10.0%) | 2 (10.5%) | 1.06 (0.23-4.88) | 1.03 |
| Muerte | No | 161 (70.0%) | 13 (68.4%) | | |
| | Sí | 69 (30.0%) | 6 (31.6%) | 1.08 (0.3-92.95) | 0.8852 |

1 T-test 2 Chi cuadrado 3 Test de Fisher 4 U de Mann Whitney. +En edad pongo la diferencia de medias con IC (95%) en lugar de Odds Ratio

Ambos estudios están realizados con la misma metodología y los mismos criterios de inclusión. Sin embargo, presentan un dispar tamaño muestral y una diferente prevalencia de la condición a estudio. Las limitaciones de este trabajo son numerosas. Por un lado, es un estudio observacional y no randomizado, aunque el tamaño muestral es suficientemente amplio para hallar diferencias. Además, no se ha registrado el uso de medicaciones concomitantes como los esteroi-

des, antiagregantes o AINEs, teniendo en cuenta la influencia en la cascada de la coagulación y su potencial efecto confusor.^{19,20,21,22}

Por otro lado, los pacientes fueron recogidos en un mismo centro y por un mismo investigador, cosa que garantiza mayor uniformidad en la práctica clínica y en la recogida de datos. Además, las escasas diferencias detectadas inicialmente entre grupos aseguran que estos sean comparables y la validez de los resultados.

Tabla2. Análisis multivariante para recurrencia, hemorragia y mortalidad. OR (IC 95%)

| Variable | Recurrencia | Hemorragia | Mortalidad |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|
| EAS | 3.96 (1.38-11.3) | 1.58 (0.32-7.79) | 2.80 (0.81-9.73) |
| Edad (años) | 1.01 (0.98-1.03) | 1.07 (1.02-1.12) | 1.07 (1.03-1.11) |
| TVP | - | - | 0.48 (0.19-1.21) |
| TEP | 1.57 (0.76-3.22) | - | 0.89 (0.34-2.31) |
| EPOC | - | 1.76 (0.69-4.59) | 3.02 (1.30-7.00) |
| HEART | 1.69 (0.80-3.58) | - | 2.01 (0.88-4.57) |
| ERC | - | - | 1.63 (0.68-3.87) |
| Inmovilidad | 0.50 (0.18-1.42) | - | - |
| APETV | - | 4.89 (1.51-15.8) | - |
| Cáncer | 0.73 (0.19-2.79) | 1.00 (0.27-3.72) | 3.33 (1.17-9.50) |
| Idiopático | 1.13 (0.43-3.00) | - | 0.43 (0.17-1.07) |
| Duración (100 unidades) | 0.97 (0.94-1.00) | - | 1.01 (0.98-1.04) |
| Heparinas | - | - | 1.04 (0.23-4.64) |
| Antivitk | 2.92 (0.97-8.82) | - | 0.06 (0.01-0.25) |
| Nacos | - | 3.67 (0.93-14.5) | - |

CONCLUSIÓN

A diferencia del escenario RIETE en que se comparan dos muestras heterogéneas y con un gran número de pacientes, en este escenario menor, más homogéneo y con características basales al inicio similares, encontramos mayores tasas de recurrencias de ETV en el seno de las EAS estando en tratamiento anticoagulante. Estos datos dispares del comportamiento de enfermos con EAS y ETV no hacen sino acrecentar la necesidad de profundizar el estudio de los mismos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

FINANCIACIÓN

Este estudio no ha recibido financiación externa para su realización

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio sigue las directrices de la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica. El estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético Clínico de Navarra (número de referencia PI_2020/24). Todos los participantes han firmado un consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

REFERENCIAS

- Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009; 33: 197-207.
- Aviña-Zubieta A, Vostretsova K, De Vera MA, Sayre EC, Choi HK. The risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic lupus erythematosus: A general population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 45: 195-201.
- Di Fabio F, Lykoudis P, Gordon PH. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: An insidious association requiring a high degree of vigilance. *SeminThrombHemost*. 2011;37:220-225.
- Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Huong Die T, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2753-2760.
- Matta F, Singala R, Yaekoub AY, Najjar R, Stein PD. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *ThrombHaemost*. 2009; 101: 134-138.
- Ludvigsson JF, Welander A, Lassila R, Ekbohm A, Montgomery SM. Risk of thromboembolism in 14,000 individuals with coeliac disease. *Br J Haematol*. 2007; 139:121-127.
- Aviña-Zubieta A, Bhole V, Amiri N, Sayre EC, Choi HK. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: A general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 148-154.
- Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, Parker CS, Boulet SL, Ortel TL. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: A study among a US cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb Res*. 2015; 135: 50-57.
- Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, Yeates D, Goldacre MJ. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med*. 2011; 9:1.
- Sada PR, Lopez-Nuez JJ, Samperiz A, Lopez MJ, Porras JA, et al. Venous Thromboembolism in Patients With Autoimmune Disorders: Findings From the RIETE Registry. *Angiology*. 2020;71(2):131-138
- Cooper GS, Strohla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2003;2(3):119-125.
- Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet*. 2012; 379: 244-249.
- Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol*. 2007; 44(2): 62-69.
- Franco-Moreno A.L., de Ancos-Aracil C.L., García-Navarro M.J. Recurrence risk of idiopathic venous thromboembolism. *Rev Clin Esp*. 2016 Dec;216(9):488-494.
- White R, Zhou H, Romano P. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med*. 1998;128:737-740.
- Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med*. 2004;116:435-442.
- Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, et al. Rationale, Design and Methodology of the Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (RIETE). *ThrombHaemost*. 2018;118(1):214-224.
- Sheth RA, Niekamp A, Quencer KB, et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl3):S178-S185.
- Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *ThrombHaemost*. 2008;100(1):26-31.
- Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA*. 2015;313:805-14.
- Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nation-wide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(9):743-52.
- Serebruanu A, Roswith M, Eisert D, Sane D. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Amer JHematol*. 2004;75(1):40-7.

Insuficiencia Cardíaca: una Enfermedad Maligna Conclusiones del Estudio REFERENCE

Heart Failure a Malignant Disease- Insights from the REFERENCE Study

Mário Barbosa, MD, MSc¹, Andreia Matos, MSc^{2,3}, Manuel Bicho, MD, PhD^{2,3}, Luiz Menezes Falcão, MD, PhD^{3,4,5}

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital Lusíadas Lisboa, Portugal. ²Laboratório de Genética e Instituto de Saúde Ambiental-ISAMB, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Portugal. ³Instituto de Investigação Científica Bento da Rocha Cabral. ⁴Serviço de Medicina Interna, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal. ⁵Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Portugal.

ABSTRACT

Aims: Heart failure (HF) short-term prognosis persists poor. We studied the rate of short-term readmission due to HF, short-term all-cause mortality and end of follow-up all-cause mortality.

Material and Methods: We assessed patients admitted with acute HF in class III or IV of NYHA. Univariate Cox proportional hazard model was performed. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test for readmission days post-discharge.

Results: We followed 65 patients for a median of 13.7 (Q1-Q3 6.7-18.9) months. The 30-day post-discharge readmission rate was 13.8%, the 90-day post-discharge readmission percentage was 33.8% and year readmission rate 61.5%. The 30-day mortality rate was 10.8% and 90-day mortality was 18.5%. Year mortality rate was 36.9% and 40% of the patients were deceased by the end of the follow-up. Length of stay (LOS) correlated with short-term readmission in the general population (HR: 1.022, 95% CI: 1.009-1.036, P-value<0.001) and in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction patients (HF rEF) (HR: 1.029, 95% CI: 1.008-1.050, P-value=0.006). The number of hospitalizations correlated with short-term readmission in the general population (HR: 1.543, 95% CI: 1.224-1.945, P-value<0.001) and in the Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction subgroup (HFmrEF) (HR: 2.814, 95% CI: 1.075-7.365, P-value=0.035). In the Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) subgroup both the LOS per specific admission (HR: 1.063, 95% CI: 1.006-1.123, P-value=0.030) and the accumulated LOS for all admissions (HR: 1.051, 95% CI: 1.008-1.095, P-value=0.019) were associated with end of follow-up mortality.

Conclusions: Our findings corroborate the assumption that HF has a poor short-term prognosis. Patients hospitalized longer or repeatedly face a worse outcome.

Key words: Acute decompensated heart failure; Prognosis; Short-term readmission; Short-term mortality.

INTRODUCTION

Ageing of the population due to the prolongation of life span inherent to the improvement in health care, has led to a parallel increase in the rate of chronic heart failure (CHF), making this disease a major and growing public health problem.

These patients have high morbidity and mortality rates due to the fact that cardiac insufficiency per se evolves inexorably, and that it affects an elder and frail population, suffering from multiple comorbidities, polymedicated and often socio-economically vulnerable.

Heart failure has an estimated rate of 1 to 2% in the adult population¹, representing the leading cause of admission in Europe and in the United States of America, accounting for 1 to 2% of all hospitalizations².

The EPICA³ trial, dating from 2002, is the only Portuguese HF prevalence study, thus, given the substantial social, economic and

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia cardíaca (IC) tiene un mal pronóstico a corto plazo. Estudiamos las tasas de reingreso precoz por IC, mortalidad global precoz y mortalidad global al final del seguimiento.

Material y métodos: Evaluamos a enfermos ingresados por IC descompensada en clase III o IV de la NYHA. Se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Univariate Cox. Se aplicó el método de Kaplan-Meier para obtener curvas de supervivencia para días de reingreso pós-alta e se comparó al log-rank test.

Resultados: La mediana de seguimiento de los 65 enfermos fue de 13.7 (Q1-Q3 6.7-18.9) meses. La tasa de reingreso a los 30 días del alta fue del 13.8%, a los 90 días del alta fue del 33.8% y la tasa anual fue del 61.5%. La mortalidad a los 30 días del alta fue del 10.8% y del 18.5% a los 90 días. La mortalidad anual fue del 36.9% y al final del seguimiento del 40%. La duración del ingreso se correlacionó con el reingreso precoz en la población general (HR: 1.022, 95% CI: 1.009-1.036, P-value<0.001) y en el subgrupo con fracción de eyección reducida (HR: 1.029, 95% CI: 1.008-1.050, P-value=0.006). El número de ingresos fue un marcador de mal pronóstico para el reingreso precoz en la población general (HR: 1.543, 95% CI: 1.224-1.945, P-value<0.001) y en el subgrupo con fracción de eyección intermedia (HR: 2.814, 95% CI: 1.075-7.365, P-value=0.035). En el subgrupo con fracción de eyección preservada la duración de ingreso por hospitalización (HR: 1.063, 95% CI: 1.006-1.123, P-value=0.030) y la duración de ingreso acumulada de todas las hospitalizaciones (HR: 1.051, 95% CI: 1.008-1.095, P-value=0.019) se correlacionó con la mortalidad al final del seguimiento.

Conclusiones: Nuestros resultados corroboran el concepto de que el pronóstico a corto plazo de la IC es malo.

Los pacientes con hospitalizaciones prolongadas o con múltiples hospitalizaciones tuvieron peor pronóstico.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca descompensada; Pronóstico; Readmisión precoz; Mortalidad precoz.

cultural changes in our country in the past two decades it is crucial to understand the new trends of this overwhelming syndrome.

The real prevalence of HF in Portugal is unknown; additionally the exact number of hospitalizations due to HF is also ignored.⁴Therefore, faith is deposited in the prevalence study PORTHOS⁵ to answer these paramount questions.

Based on the 2011 Portuguese Census, there is an estimated 380000 HF patients in Portugal⁶ and it is estimated that this population will reach half a million individuals in 2035.⁴In 2014, HF represented a national economic burden of about 400 million euros and it is estimated that in 2036 this cypher will ascend to 500 million euros.⁷Notably, admissions are the main responsible for such expenditure.⁷

From 2004 to 2012 the number of HF admissions in Portugal increased 33% and the readmission rate, especially at 30 (14.6%) and 60 days, also rose.⁸

Early readmissions are mainly related with volume overload, while later rehospitalizations are the consequence of the inevitable progression of this syndrome, which is intrinsically linked to cardiac remodeling.²

Patients with HF have a readmission and mortality rate at 90 days of discharge, respectively 8 and 11 times higher than the general population.⁹

Up to 30% of patients with HF are readmitted in the first 60 to 90 days after hospital discharge.¹⁰ Adding to this matter, is the mortality rate 60 to 90 day post-discharge of about 15%.¹¹

Due to its poor outcome, HF could be considered a "malignant disease".¹²

Bearing in mind that it urges to define short-term prognosis for HF patients, in order to reduce the readmission and premature mortality rates, we performed a prospective cohort study to characterize short-term outcome.

Furthermore, despite the socio-economic relevance that the characterization and acknowledgement of HF short-term prognosis may yield, national trials focusing this topic are scarce.

MATERIAL AND METHODS

Study design and population

For this prospective observational cohort study patients were recruited consecutively for a period of 12 months from an Internal Medicine ward of a tertiary care academic hospital.

Inclusion criteria were age ≥ 18 years old and hospitalization due to chronic decompensated HF in class III or IV of NYHA.

Participants were excluded if they had chronic kidney disease with glomerular filtration rate < 30 ml/min/1.73 m² (calculated with the Modification of Diet in Renal Disease score) or were under renal replacement therapy, moderate or severe hepatic impairment (calculated with the Child-Pugh score), in-hospital death in the first hospitalization, hospital discharge against medical advice or active cancer with or without metastasis.

All patients gave written informed consent.

The study was approved by an Institutional Review Board (Academic Medical Center Ethics Committee) and followed the Declaration of Helsinki and the Oviedo Convention.

Protocol and definitions

The diagnosis of HF followed the European Society of Cardiology (ESC) guidelines.¹

Patient assessment followed a protocol that included clinical history, physical examination, 12-lead ECG, thoracic X-ray, blood sampling for laboratory tests, transthoracic Doppler echocardiography and therapeutic data.

A postero-anterior thoracic X-ray was performed with conventional equipment.

A 12-lead ECG was executed using a 3-channel conventional equipment and all echocardiograms M mode, two-dimensional and Doppler were performed by a skilled operator using a Hitachi Aloka alfa 6 Medical device with a 2.5 MHz transducer.

Biochemical parameters were assessed using plasma samples.

Based on the ESC guidelines, HFpEF was defined as left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$, HFmrEF was defined as LVEF 40-49% and HFrEF was classified as LVEF $< 40\%$.¹

Treatment was optimized in conformity with the ESC recommendations.¹

Follow-up was carried out through medical records, discharge reports, death certificates, medical appointments and telephone interviews.

Outcomes

The outcomes for this study were short-term rehospitalization due to HF, short-term all-cause mortality and end of follow-up all-cause mortality.

Short-term rehospitalization was defined as rehospitalization within 90 days of hospital discharge.

Short-term mortality was defined as death occurring within 90 days after hospital discharge.

End of follow-up mortality was defined as death that occurred during the whole study period.

Statistical analysis

Categorical variables were summarized by relative and absolute frequencies and compared using the chi-squared test or Fisher's Exact test.

Continuous variables were summarized by mean, standard deviation, median, first and third quartiles (Q1-Q3). Shapiro-Wilk test was used to evaluate the normality of continuous variables.

Comparisons between patients with or without an event of interest were performed using the t-test or Wilcoxon Rank test.

Short-term rehospitalization, short-term mortality and end of follow-up mortality were considered as stratification variables.

A univariate Cox proportional hazards model was executed to obtain HR and 95% CI for each variable. The proportional hazards assumption was tested using Schoenfeld residuals. All analyses were conducted at an overall significance level of 5%.

Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test for readmission days post-discharge.

RESULTS

From the 70 selected patients 5 were excluded given that during follow-up they were diagnosed with active neoplasm.

The 65 patients who matched the selection criteria had a median follow-up period of 13.7 (6.7-18.9) months.

The mean age of the patients was 79.2 ± 10.8 years and 56.9% were female.

The mean LVEF was 50.38 ± 19.07 % and HFpEF accounted for more than half of the population (52.3%), against HFmrEF (20%) and HFrEF (27.7%).

Baseline characteristics of the population study are presented in Table 1.

Descriptive analysis regarding LVEF is depicted in Table 2.

READMISSIONS

We verified that 33.8% of the patients were readmitted within 90 days post-discharge, 13.8% of which in the first 30 days after discharge.

The year readmission percentage was 61.5%.

Table 1. Baseline characteristics

| Characteristics | Patients (n=65) |
|--|-----------------------|
| Age, mean (SD) | 79.2 ± 10.8 |
| Female Gender, n (%) | 37 (56.9) |
| Hypertension, n (%) | 58 (89.2) |
| Admission Systolic Blood Pressure, median | 145.0 (121 - 163) |
| Type 2 Diabetes, n (%) | 25 (38.5) |
| Dyslipidemia, n (%) | 41 (63.1) |
| Obesity, n (%) | 17 (26.2) |
| Atrial Fibrillation, n (%) | 28 (43.1) |
| Ischemic Heart Disease, n (%) | 22 (33.8) |
| Family History of CVD, n (%) | 31 (47.7) |
| Tabagism, n (%) | 21 (32.3) |
| Anemia, n (%) | 38 (58.5) |
| Iron deficiency, n (%) | 30 (46.2) |
| Chronic Kidney Disease, n (%) | 34 (52.3) |
| GFR (Baseline), median | 57.8 (43.8 - 82.2) |
| GFR (Admission), median | 47.9 (33.2 - 68.1) |
| LVEF, mean (SD) | 50.38 ± 19.07 |
| NYHA class III, n (%) | 43 (66.2) |
| ACE Inhibitor, n (%) | 43 (66.2) |
| Beta Blocker, n (%) | 38 (58.5) |
| Mineralocorticoid Receptor Antagonists n (%) | 19 (29.2) |
| Angiotensin II Receptor Blocker, n (%) | 11 (16.9) |
| Loop Diuretic, n (%) | 54 (83.1) |
| Digoxin, n (%) | 8 (12.3) |
| NT-proBNP (Admission), median | 5701.0 (1867 - 11961) |
| NT-proBNP (Discharge), median | 2837.0 (520 - 5085) |

Values are median (IQR), n (%) or mean ± SD.
 IQR: interquartile range and minimum/maximum, SD: standard deviation,
 CVD: cardiovascular disease, GFR: glomerular filtration rate,
 LVEF: left ventricular ejection fraction, NYHA: New York Heart Association,
 ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme.

We acknowledged that the mean hospital stay was 8.3 days.

The number of hospitalizations was related with short-term re-admission in the general population study (HR: 1.543, 95% CI: 1.224-1.945, P- value<0.001) and in the HFmrEF subgroup (HR: 2.814, 95% CI: 1.075-7.365, P- value=0.035), and expressed a trend towards greater risk in the HFpEF subgroup (HR: 1.391, 95% CI: 0.989-1.956, P- value=0.058, Table 3).

The accumulated LOS for all admissions represented a risk factor for short-term readmission in the general population study (HR: 1.022, 95% CI: 1.009-1.036, P-value<0.001, Table 3).

In those suffering from HFrfEF short-term readmission risk, related to the accumulated LOS, was slightly superior to that of the general population study (HR: 1.029, 95% CI: 1.008-1.050, P-value=0.006, Table 3). For the same subgroup a trend towards the LOS for a given hospitalization and short-term readmission was met (HR: 1.173, 95% CI: 0.985-1.395, P-value=0.073, Table 3).

MORTALITY

The 30-day mortality rate was 10.8% and the 90-day mortality rate was 18.5%. Kaplan-Meier curves regarding 30-days post-discharge readmission and 90-days post-discharge readmission are depicted in Figure 1 and Figure 2.

Figure 1. Plot of Kaplan-Meier product limit estimates of survival of heart failure patients according to hospital readmission rate.

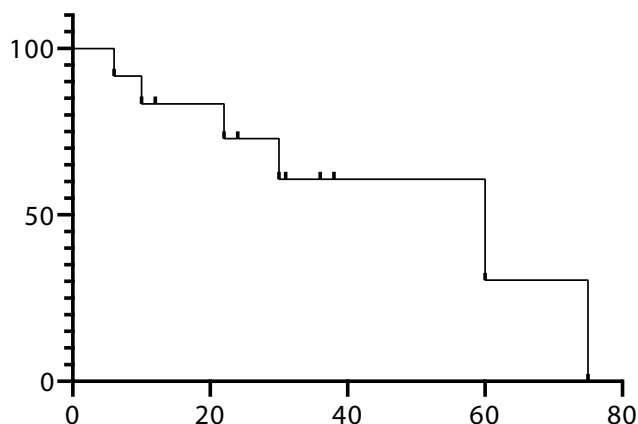


Table 2. Descriptive analysis regarding LVEF

| LVEF, n (%) | Short-term rehospitalization | | Short-term mortality | | End of follow-up mortality | |
|-------------------|------------------------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------------|----------------|
| | No (N = 43) | Yes (N = 22) | No (N = 54) | Yes (N = 11) | No (N = 38) | Yes (N = 27) |
| Preserved (> 49%) | 24 (55.8) [43] | 11 (50) [22] | 31 (57.4) [54] | 6 (54.5) [11] | 23 (60.5) [38] | 12 (44.4) [27] |
| Midrange (40-49%) | 9 (20.9) [43] | 4 (18.2) [22] | 10 (18.5) [54] | 2 (18.2) [11] | 6 (15.8) [38] | 7 (25.9) [27] |
| Reduced (< 40%) | 10 (23.3) [43] | 7 (31.8) [22] | 13 (24.1) [54] | 3 (27.3) [11] | 9 (23.7) [38] | 8 (29.6) [27] |

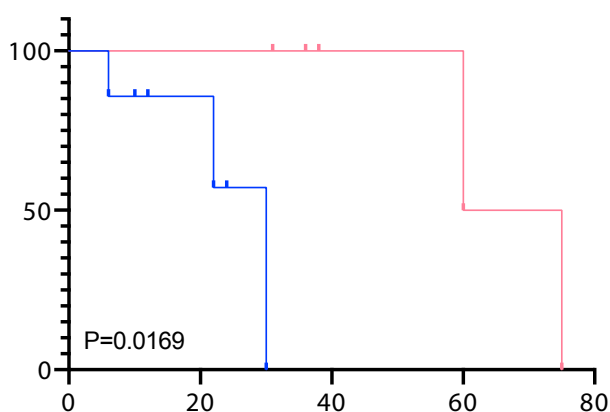
LVEF: left ventricular ejection fraction. N: number of subjects included in the study, [n]: number of subjects with available data.

Table 3. Crude survival analysis for the study population

| Characteristics | Short-termrehospitalization | Short-termmortality | End of follow-up mortality |
|----------------------------------|-----------------------------|------------------------|----------------------------|
| | HR (95% CI) | HR (95% CI) | HR (95% CI) |
| General Population | | | |
| Length of Stay, days | 0.982 (0.928-1.039) | 1.009 (0.950-1.071) | 1.011 (0.974-1.049) |
| Accumulated Length of Stay, days | 1.022 (1.009-1.036)*** | 1.016 (0.999-1.032) | 1.009 (0.996-1.022) |
| Number of Hospitalizations | 1.543 (1.224-1.945)*** | 1.244 (0.831-1.862) | 1.062 (0.777- 1.453) |
| HFpEF | | | |
| Length of Stay, days | 0.941 (0.832-1.063) | 1.025 (0.912-1.153) | 1.063 (1.006-1.123)* |
| Accumulated Length of Stay, days | 1.039 (0.990-1.091) | 0.980 (0.865-1.109) | 1.051 (1.008-1.095)* |
| Number of Hospitalizations | 1.391 (0.989-1.956) | NC | 0.865 (0.486-0.620) |
| HFmrEF | | | |
| Length of Stay, days | 0.986 (0.903-1.077) | 0.969 (0.820-1.145) | 0.956 (0.859-1.065) |
| Accumulated Length of Stay, days | 1.008 (0.944-1.076) | 0.932 (0.737-1.179) | 0.882 (0.740-1.052) |
| Number of Hospitalizations | 2.814 (1.075-7.365)* | NC | NC |
| HFrEF | | | |
| Length of Stay, days | 1.173 (0.985-1.395) | 1.080 (0.868-1.345) | 0.994 (0.838-1.178) |
| Accumulated Length of Stay, days | 1.029 (1.008-1.050)** | 1.007 (0.980-1.034) | 1.006 (0.990-1.022) |
| Number of Hospitalizations | 1.560 (0.997-2.442) | 1.062 (0.379-2.977) | 1.506 (0.994-2.283) |

p-value: * - < 0.05; ** - < 0.01; *** - < 0.001 / NC, not calculable due to small number of cases

Figure 2. Kaplan-Meier curves in heart failure patients according to 30-days post-discharge readmission and 90-days post-discharge readmission.



The year mortality was 36.9% and 40% of the population study died by the end of follow-up.

A trend towards the accumulated LOS for all admissions and short-term mortality (HR: 1.016, 95% CI: 0.999-1.032, P value=0.062, Table 3), was identified in the general population study.

A trend towards the number of hospitalizations and end of follow-up mortality was found in the HFrEF subgroup (HR: 1.506, 95% CI: 0.994-2.283, P value=0.054, Table 3).

In the HFpEF subgroup both the LOS per specific admission (HR: 1.063, 95% CI: 1.006-1.123, P value=0.030) and the accumulated LOS for all admissions (HR: 1.051, 95% CI: 1.008-1.095, P value=0.019, Table 3) were markers of worse end of follow-up survival.

DISCUSSION

The characteristics of our population study mimic that of the Portuguese study PRECIC¹³. The aforementioned study observed that HF patients admitted to Internal Medicine departments are elderly, predominantly female and suffer from several comorbidities of which hypertension is, in line with its prevalence, the most frequent. Similarly, ischemic heart disease was the second most prevalent etiology, accounting for around one third of the cases.¹³

Notwithstanding the intrinsic severity of the HF syndrome and the undisputed role of lower LVEF, the burden of comorbidities and older age are, as well, important predictors of impaired outcome.¹⁴ Importantly, the cited Portuguese study also verified a predominance of HFpEF patients.¹³

Such finding is in syntony with the evolutionary pattern of the HF syndrome, since the prevalence of diastolic dysfunction is rising, and currently superior to that of systolic dysfunction, while HFrEF prevalence appears to have declined in the last century.¹⁵

Moreover, HFpEF affects more frequently women, obese and the elderly, compared to HFrEF and the underlying etiology is, customarily, systemic hypertension.¹⁶

A Spanish study that addressed HFpEF patients acknowledged that hypertensive heart disease was, also, the most common cause of HF. The authors recognized that such population is typically elderly and have a significant burden of comorbidities. This clinical background determines high readmission and mortality rates.¹⁷

Another Spanish trial, named PREDICE, also found a population similar to ours; predominantly female, elderly and suffering from a great amount of diseases.¹⁸

Our study was able to confirm the high early readmission rate of HF patients, as 33.8% of the population study was rehospitalized within 90 days post-discharge, which is in agreement with several studies.¹⁰ Remarkably, 15.4% of the patients were rehospitalized in the first month post-discharge, a rate close to that reported in a large scale series.¹⁹

The EPICA investigators found that two-thirds of CHF patients are hospitalized, in average, twice in a year.³ The year readmission percentage of 61.5% makes proof of the severity of the clinical cases that we enrolled.

The 30 day mortality rate was 10.8% similar to the 11.75% mentioned in the MOCATrial²⁰ and the 90 day mortality rate of 18.5% was slightly above some series¹¹.

The acknowledged year mortality of 36.9% was superior to that perceived in the PRECIC study (34.3%)¹³ and to that identified in the LT ESC-HF-LT for the same European region (24.8%)¹⁴.

At the end of the follow-up 40% of the patients were deceased. Albeit we excluded patients with active cancer, which have an elevated mortality, the death rate was overwhelming; this reflects the severity of the HF syndrome.

The LOS for HF patients is estimated to be between four to five days in the mild cases and around nine days in the more severe presentations.^{21, 22}

In our study the mean hospital stay was 8.3 days, in line with a Portuguese study that enrolled acute decompensated HF patients in a similar clinical scenario.²³

Furthermore, we recognized that patients hospitalized longer or repeatedly evolved with a worse outcome. Based on these findings,

one can conclude that the requirement for hospitalization is a relevant predictor of impaired prognosis as it reflects disease severity.

Our assumption finds support in an analysis that studied patients with reduced or preserved LVEF from the CHARM program, which established an association between longer hospitalizations and nonfatal admissions with subsequent mortality rates.²⁴

The abovementioned authors also verified an increase in mortality risk after each hospitalization, and the risk was highest after the first month of discharge decreasing progressively over time.²⁴

Reynolds et al., suggested that the LOS could be a proxy for the severity of HF since this parameter was related with readmission and mortality within 30 days and 1 year independently of comorbidities and cardiovascular risk factors.²⁵

We believe that our findings corroborate the premise that HF has a tremendous social and economic impact.

The progression of HF depends on multiple factors, namely its severity per se, its cause, patient's characteristics, therapeutics and follow-up.

As advocated the first 30 to 90 days post-discharge is a critical period for HF patients and should represent an opportunity to change the syndrome's course.

Given its complexity, strategies to improve short-term HF prognosis should encompass the optimization of evidence-based treatment, addressing assertively the etiology of HF and concomitant comorbidities, tight follow-up (a multidisciplinary approach and first and foremost the widespread of Heart Failure Day-Hospitals to stabilize patients with minor decompensations preventing the worsening of the condition and inevitably the admission to ward) and patient education.

Our study has limitations that should be taken into account. Due to the small sample size we did not perform multivariable analysis. Besides, our study was a single-center study which may limit the extrapolation of our conclusions.

Despite these potential limitations, this study reports data from a real-world clinical background and the results are consistent with national data and previously published large scale studies, hence supporting the validity of our findings.

CONCLUSIONS

We acknowledged that the typical HF patient cared for in our department is elderly, belongs to the female gender, has a significant burden of comorbidities and has HFpEF.

Regardless of being, predominantly, an HFpEF population the rate of short-term readmission and mortality was high.

The LOS and hospital readmissions were markers of adverse short-term outcome.

These findings corroborate the assumption that HF patients have an impaired short-term prognosis, irrespective of LFEV.

CONFLICTS OF INTEREST AND SOURCE OF FUNDING

OM Pharma, Alfragide, Portugal funded the study.

Dr. Mário Barbosa was granted a research scholarship by AstraZeneca and receives fees for lectures from Novartis.

ETHICAL ASPECTS

The study followed the criteria of the Helsinki Declaration. All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
2. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 1;63(12):1123-1133.
3. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, Sousa A, et al. Rate of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):531-9.
4. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(2):97-104.
5. Sociedade Portuguesa de Cardiologia prepara estudo sobre insuficiência cardíaca. *Jornal Médico*. Available from: <https://www.jornalmedico.pt/atuabilidade/39208-sociedade-portuguesa-de-cardiologia-prepara-estudo-sobre-insuficiencia-cardiaca.html>.
6. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2011: resultados definitivos - Portugal. 2011. Available from: https://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=ine_censos_publicacao_det&contexto=pu&PUBLICACOESpub_boui=73212469&PUBLICACOESmodo=2&elTab=tab1&pcensos=61969554.
7. Gouveia M, Ascensão R, Fiorentino F, Costa J, Gonçalves P, Fonseca C, et al. Current costs of heart failure in Portugal and expected increases due to population aging. *Rev Port Cardiol*. 2020;39(1):3-11.
8. Sais C, Lopes H, Completo J, Delgado M, Casas M. IASIST Portugal. Ambulatory care sensitive conditions - impacto do internamento dos doentes crónicos no SNS. 2013. Available from: http://www.iasist.pt/iasist_pt/files/IASIST_ACSC_Dez2013.pdf.
9. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LI, et al. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h411.
10. M. Gheorghide, M. Vaduganathan, G.C. Fonarow, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;61(4):391-403.
11. Vaduganathan M, Fonarow GC, Gheorghide M. Drug therapy to reduce early readmission risk in heart failure: ready for prime time? *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):361-4.
12. Rocha BM, Menezes Falcão L. Acute decompensated heart failure (ADHF): A comprehensive contemporary review on preventing early readmissions and postdischarge death. *Int J Cardiol*. 2016;223:1035-1044.
13. Marques I, Abreu S, Bertão M, Ferreira B, Ramos RL, Lopes J, et al. Characteristics and outcomes of heart failure hospitalization before implementation of a heart failure clinic: The PRECIC study. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(6):431-438.
14. Crespo-Leiro M, Anker S, Maggioni A, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613-25.
15. Van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):242-52.
16. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-77.
17. Macía-Rodríguez C, Páez-Guillán E, Alende-Castro V, García-Villafranca A, Mateo-Mosquera L, Martínez-Braña L, et al. Five-Year Outcomes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2020; 14: 18-26.
18. Torralba-Morón Á, Guerra-Vales JM, Medrano-Ortega FJ, Navarro-Puerto MA, Lora-Pablos D, Marín-León I, et al. Renal function at admission as a prognostic marker for patients hospitalised for a first episode of heart failure. Results of the PREDICE study. *Rev Clin Esp*. 2019; S0014-2565(19):30266-8.
19. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1418-28.
20. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2186-94.
21. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725-36.
22. Fonarow GC, Adams KJ, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, et al. ADHERE Scientific advisory committee, study group and investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293(5):572-80.
23. Cunha FM, Lourenço P, Couto M, P Tavares, S Silva, J T Guimarães, et al. Is the blood pressure paradox observed in all heart failure patients? *Biomed Res Int*. 2013;2013:3502-89. Epub 2013 Nov 25.
24. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-7.
25. Reynolds K, Butler MG, Kimes TM, Rosales AG, Chan W, Nichols GA. Relation of Acute Heart Failure Hospital Length of Stay to Subsequent Readmission and All-Cause Mortality. *Am J Cardiol*. 2015;116(3):400-5.

Principales emergencias oncológicas en el cáncer de pulmón: un análisis de un único centro

Main structural oncologic emergencies in lung cancer: a single center analysis

Marta Araújo Morgado Vilaça, Helena Magalhães, Fernanda Estevinho

Oncology department of Pedro Hispano Hospital, Matosinhos, Portugal.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the leading cause of structural oncologic emergencies (OE). The clinical outcome of patients with OE is often poor and mortality is high. The aim of this study was to evaluate the incidence, clinical presentation and outcomes of patients with structural OE in patients with lung cancer.

Method: Retrospective cohort study involving all lung cancer patients admitted with a structural OE (superior vena cava syndrome (SVCS) and metastatic spinal cord compression (MSCC)) between January 1, 2015 and November 30, 2019. Long-term outcome was evaluated at 90 days after de OE and during the follow-up time. A comparative analysis between SVCS group and MSCC was also made. Data analysis was performed using the SPSSv.25.0.0 with a significant level of $\alpha=5\%$.

Results: Of the 610 patients with the diagnosis of lung cancer, and 35 (~6%) had an OE:16 a SVCS and 19 had a MSCC. OE was the first manifestation of cancer in more than 50% of patients (8 in SVCS group and in 12 in MSCC group).The mortality rate was 66% 90 days after OE and 97% at the end of follow up. Patients with MSCC had worse outcomes when compared to SVCS, with more mortality in the first 3 months and more morbidity.

Conclusion: In this study, structural OE was the first manifestation of lung cancer in more than 50% of patients and its occurrence is associated with a worse prognosis. We need to be aware of this situation, especially in the emergency department, in order to minimize those consequences. Future studies are needed to determine the impact of early diagnosis, treatment patterns on OE outcomes and strategies for reducing structural OE related costs.

Keywords: Oncologic emergencies, Lung cancer, Superior vena cava syndrome, Metastatic spinal cord compression, Cancer symptoms, Outcomes, Mortality, Survival.

INTRODUCTION

Lung cancer (LC) is the leading cause of cancer deaths worldwide (1.3 million deaths per year)¹. Given the increasing incidence of and declining mortality rate for LC worldwide, an increase in the number of oncologic emergencies (OE) is expected²⁻⁴.

An OE is defined as any acute, potentially life-threatening condition that has developed directly or indirectly as a result of cancer or cancer treatment^{5,6}. It can be the initial manifestation of cancer in about 21% of patients⁷ and can be divided into metabolic, hematological and structural (such as superior vena cava syndrome (SVCS) and metastatic spinal cord compression (MSCC))⁸. Among structural OE in LC patients, MSCC is the most common (2.5% to 5% of patients)⁹ and devastating OE, requiring urgent diagnosis and prompt management because of rapid progression of neurological dysfunction, with poor prognosis^{9,10}. SVCS is found in 3.8% of LC patients at time of diagnosis and it can be life threatening^{11,12}.

In this study we evaluated¹ incidence of the structural OE in patients with LC admitted to our hospital², the underwent treatment after admission³ and mortality rate at 90-days and during the follow up time. We also establish a comparison between two groups: MSCC and SVCS patients in terms of overall survival and clinical outcomes.

METHODS

A retrospective cohort study was made, including all patients admitted to a single secondary care hospital between January1, 2015 and November 30, 2019, with SVCS or MSCC in patients with LC. All patients with a history of LC, as well as patients with a primary presentation of malignant disease at the emergency room were included.

Patients were divided into two different groups according to their final diagnosis: MSCC¹ and SVCS². The patients' baseline charac-

teristics (gender, age, LC histology, ECOG and number of previous treatments to LC) were documented, whether the time between LC diagnosis and OE, treatment underwent to OE, and mortality rate and outcomes during the follow up time. Follow-up ended November 30, 2019. At final follow-up, charts of all patients were reviewed for correspondence regarding mortality.

The protocol was consistent with the Declaration of Helsinki, and approval for the study was retrieved.

Statistical analysis

Data analysis was performed using the SPSS® v.25.0.0 (Statistical Package for Social Sciences). We calculated means with standard deviations (SDs) or medians with interquartile range (IQR) for categorical variables.

To test hypotheses between MSCC and SVCS, we used nonparametric tests (Mann-Whitney and Kruskal-Wallis), depending on the nature of the tested hypotheses. For survival analysis we used Kaplan-Meier curves.

In all hypothesis tested it was considered a significance level of $\alpha = 5\%$.

RESULTS

We identified 610 patients with newly diagnosis with LC between January 1, 2015 and November 30, 2019. There were 35 (6%) patients who presented with a structural OE. In this group, 16 patients (45.7%) presented with a SVCS and 19 (54.3%) with a MSCC. Table 1 provides an overview of patient characteristics divided by groups within the different categories.

Median (IQR) age was 64 (36-89) years old, 88.6% were man, 45.7% had an adenocarcinoma, 37.1% were ECOG 1 at admission and in 57.1% (n=20) the OE was the first manifestation of cancer

(in 50.0% patients with SVCS and in 63.2% patients with MSCC). In the others, the median (IQR) time between the diagnosis and the OE was 7 (1-56) months and 28.6% (n=10) were in the first two-lines chemotherapies (5 in the first and 5 in the second-line).

In the subgroup analysis (table 1) only ECOG at admission was statistically different, with worse ECOG in the MSCC group.

Table 1. Baseline characteristics of the patients with SVCS and MSCC

| Characteristics | SVCS (n=16) | MSCC (n=19) | p* |
|---|------------------|------------------|--------|
| Age (in years), median (IQR) | 66.5 (36.0-89.0) | 64.0 (49.0-78.0) | 0.909 |
| Male gender, n (%) | 15 (93.8%) | 16 (84.2%) | 0.392 |
| First manifestation of LC, n(%) | 8 (50%) | 12 (63.2%) | 0.72 |
| Time in months between LC diagnosis an OE in others, median (IQR) | 5 (1-24) | 13 (4-56) | 0.342 |
| Histology, n (%) | | | 0.306 |
| Adenocarcinoma | 6 (37.5%) | 10(52.6%) | |
| Small cell lung cancer | 6 (37.5%) | 5 (26.3%) | |
| Squamous cell carcinoma | 3 (18.8%) | 2 (10.5%) | |
| ECOG at diagnosis, median(IQR) | 1.00 (0-4) | 3.00 (1-4) | 0.037* |

Abbreviations: SVCS, superior vena cava syndrome; MSCC, metastatic spinal cord compression; LC, lung cancer; OE, oncology emergency; IQR, interquartile range.

In MSCC group, when the diagnosis was performed, 16 (84.2%) had paraparesis, 2 (10.5%) paraplegia and 2 (10.5%) present with sphincter incontinence. Only 1 patient presents with superior arm paraparesis.

After OE, 27 patients (77.1%) underwent radiotherapy (15 in the SVCS and 12 in the MSCC group), which was statistically superior (p=0.34) in the SVCS group when compared with MSCC group; 9 patients (25.7%) underwent surgery, all from the MSCC group.

The 90-day mortality rate for the patients that presented with OE caused by LC was 65.7%, and the overall mortality rate at final follow-up was 97.1 %. Median survival was 2 (range 0–37) months. No-one from the SCVC group were alive at 59 months follow up and only one person in the MSCC group still alive (Fig. 1).

During the follow up time, 15 patients (42.9%) started or restarted systemic chemotherapy (5 in MSCC group and 10 in the SVCS), with statistical differences between those two groups (Table 2) .

Table 2. Outcomes of OE patients

| Outcome | SVCS (n=16) | MSCC (n=19) | p* |
|---|-------------|-------------|--------|
| Start or restart systemic LC treatment, n (%) | 10 (62.5%) | 5 (26.3%) | 0.034* |
| Day-90 mortality, n (%) | 8 (50.0%) | 14 (73.7%) | 0.293 |
| Time to death in months, median (IQR) | 3 (0-37) | 1 (0-12) | 0.356 |

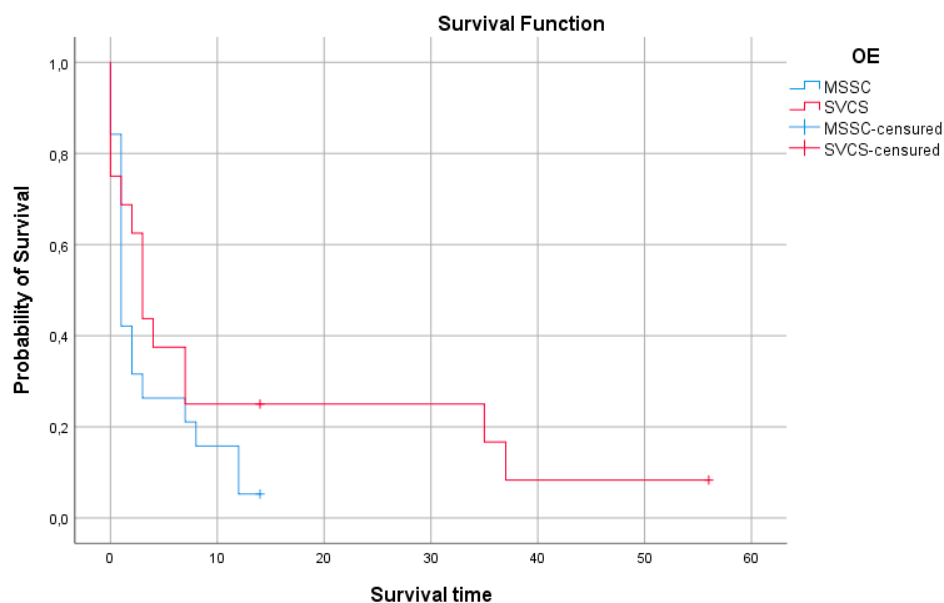
Abbreviations: SVCS, superior vena cava syndrome; MSCC, metastatic spinal cord compression; LC, lung cancer; IQR, interquartile range.

DISCUSSION

Structural OE represent a wide spectrum of disorders either resulting from the progression of a known malignancy or presenting as the initial manifestation of a previously undiagnosed malignancy⁴.

The main results of this study was: almost 6% of patients with LC had an OE during the course of the disease; MSCC was the most prevalent OE in our population; almost 90% of patients with OE were man; in more than 50% of our patients the OE was de first manifestation of cancer; patients with MSCC had a worse performance

Fig.1. Survival analysis of Oncology emergencies



status at diagnosis than SVCS patients; the majority of patients died in the first three months after OE; the day-90 mortality was superior in MSCC subgroup; there's no difference in mortality rate between the subgroups.

OE are life-threatening conditions or can lead to severe sequelae, prompt recognition can markedly reduce morbidity and mortality in the short-term and affect prognosis in the long-term¹³.

In our study almost 6% of patients with LC had an OE during the course of the disease, with is in accordance with literature⁷. MSCC occur in approximately 3% and SVCS in 2% of cancer patients during the disease, which is similar to what was found in the literature^{7,11,14,15}. However we only included patients with LC, and this difference was not in the literature^{11,14}.

In this population, OE was the initial manifestation of LC in more than 50% of the patients, and lead to diagnosis. This percentage is even bigger in the MSCC group, which is superior to what we found in the literature (~30%)¹⁶. This difference can be due to differences in the included population, because Park et al included only patients who underwent surgical treatment¹⁶.

In this study ECOG performance status at diagnosis was worse in the group of patients with MSCC when compared to SVCS subgroup. This may be since MSCC usually develops in patients with advanced cancer¹⁵⁻¹⁷. Another explanation is that the majority of patients with MSCC had important neurologic deficits at admission, which had an important impact in functionality evaluation.

The majority of patients, in this study, die during the first three months after OE and the occurrence of OE was associated with a worse prognosis, what is in accordance with the literature¹³. This is even bigger in the MSCC group, in which 90 days mortality was 74%¹⁵.

More than half of the patients with SVCS started or restarted systemic treatment but only ~27% in MSCC were submitted to systemic treatment after the OE. This could be due to de worse prognosis of MSCC or because of worse ECOG performance status at admission.

As far as we know, there're no observational orongoing clinical trials in structural oncology emergencies including SVCS and MSCC in lung cancer. In this study, we made that distinction between de structural OE and show their outcomes.

This study has several limitations. First, it is a single center study conducted in secondary care hospital, thus the results may reflect the clinical practice of this center and might not be applied to other places with different realities, like oncologic centers. This study was conducted only in patients with the diagnosis of LC. Some patients with OE admitted to the hospital die before the primary tumour is diagnosed. So, we almost certainly underestimated the true frequency of OE due to lung cancer because of under-reporting and patient migration. The sample size was low and became even smaller when we separated the two groups which may be undervalued or overvalued the results.

CONCLUSION

In this study, structural OE was present among almost 6% of patients with new diagnosis of LC and can be the initial manifestation in more than 50% of the patients. The mortality rate in this population was high which shows the worst prognosis after its occurrence. MSCC had an even worse prognosis when compared to SVCS. Future studies are needed to determine the impact of early diagnosis, treatment patterns on OE outcomes and strategies for reducing structural OE related costs.

Key messages

In patients with LC the incidence of OE was almost 6% during the course of the disease and it could be the initial manifestation of cancer, leading to diagnosis, in more than 50% of patients. Their occurrence is associated with worse outcomes, with high mortality rate.

LIST OF ABBREVIATIONS

LC, lung cancer; OE, oncologic emergencies; SVCS, superior vena cava syndrome; MSCC, metastatic spinal cord compression; IQR, inter-quartile range; SD, standard deviation; SPSS, Statistical Package for Social Sciences.

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Study concept and design: MV, FE.

Acquisition of data: MV

Drafting of the manuscript: MV, HM, CS, FE

Statistical analysis: MV

Analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript and final approval of the version to be published: MV, HM, CS, FV

FUNDING SOURCES

No funded was needed.

ETHICAL ASPECTS

The study followed the criteria of the Helsinki Declaration. All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

- Torre L, Siegel R, Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 893:1-19.
- Sadik M, Ozlem K, Huseyin M, et al. Attributes of cancer patients admitted to the emergency department in one year. *World J Emerg Med*. 2014; 5(2):85-90.
- Guddati AK, Kumar N, Segon A, et al. Identifying oncological emergencies. *Med Oncol*. 2013; 30(3):669.
- Kotajima F, Kobayashi K, Sakaguchi H, et al. Lung cancer patients frequently visit the emergency room for cancer-related and -unrelated issues. *Mol Clin Oncol*. 2014; 2(2):322-6.
- Cervantes A, Chirivella I. Oncological emergencies. *Ann Oncol*. 2004;15 (4):iv299-iv306.
- Katabathina VS, Restrepo CS, Betancourt Cuellar SL, et al. Imaging of oncologic emergencies: what every radiologist should know. *Radiographics*. 2013;33(6):1533-53.
- Lewis M, Hendrickson A, Moynihan T. Oncologic emergencies: pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(5): 287-314.
- Pi J, Kang Y, Smith M, Earl M, et al. A review in the treatment of oncologic emergencies. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22:625-38.
- Lawtan A, Lee K, Cheville A, et al. Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: a multidisciplinary review. *J Clin Oncol*. 2019; 37(1): 61-71.
- Cole J, Patchell R. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol*. 2008; 7:459-66.
- Wilson L, Dettlerbeck F, Yahalem J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Eng J Med*. 2007;356:1862-9.
- Potter B, Huyskens J, Hidding B, et al. Imaging of urgencies and emergencies in the lung cancer patients. *Insights into Imaging*. 2018; 9:463-76.
- Khan U, Shanholtz C, McCurdy M. Oncologic Mechanical Emergencies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;1(6):927-40.
- Loblaw D, Laperriere N, Mackillop W. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol*. 2003;15: 211-17.
- Silva G, Bergmann A, Thuler L. Incidence, associated factors, and survival in metastatic spinal cord compression secondary to lung cancer. *Spine j*. 2015; 15:1263-9.
- Park J, Park S, Lee C. Incidence and prognosis of patients with spinal metastasis as the initial manifestation of malignancy: analysis of 338 patients undergoing surgical treatment. *Bone Joint J*. 2019; 101-B:1379-1384.
- Mak K, Lee L, Mak R, et al. Incidence and treatment patterns in hospitalizations for malignant spinal cord compression in the United States, 1998-2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80:824-31.

Discrepancia entre SpO₂ y SaO₂: diagnóstico de cuatro generaciones

From SpO₂ and SaO₂ discrepancy to diagnosing four generations

Sandra Lucas, Inés Santos, Filipe Alfaiate, Diogo Dias, Ireneia Lino

Hospital do Espírito Santo de Évora

ABSTRACT

Pulse oximetry measures the peripheral oxy-haemoglobin saturation (SpO₂) which is a surrogate marker for arterial oxy-haemoglobin saturation (SaO₂). SaO₂ estimation is subjected to both oximeter proper functioning, patient characteristics and haemoglobin disturbances.

A 82-year-old man goes to the emergency with cough, dyspnoea and fever. He has haemolytic anaemia. His kids also have anaemia. Examination showed fine crackles in pulmonary auscultation of the lower two thirds of the right lung and splenomegaly. SpO₂ was 80% (FiO₂ 21%). Arterial blood gas analysis: pH 7.514; PaCO₂ 23.4 mmHg; PaO₂ 43.2 mmHg; Hb 13.0 g/dL. Chest X-ray suggested an infectious process. He was admitted to the hospital with the diagnosis of pneumonia. During hospitalization we verify discrepancy between SpO₂ and SaO₂; haemolytic anaemia. The patient had a respiratory improvement and was discharged to external consult, dying months later.

To clarify the discrepancy between SpO₂ and SaO₂ results; confirm the hereditary nature and identify the haemolytic anaemia, we conducted a retrospective familiar study based on the patient's clinical processes.

Three children were identified with anaemia. Two of the children have known their anaemia for 35 years - studied in the context of respiratory infections with haemolytic crisis due to Lepore haemoglobinopathy and β -thalassemia, respectively. The patient previously diagnosed with Lepore haemoglobinopathy, currently undergoing hospital anaemia study, was diagnosed with Köln Hb.

The discrepancy between SpO₂ and SaO₂ in association with a familiar haemolytic anaemia resulted in the diagnosis of autosomal dominant Köln haemoglobinopathy. The advances in the means of diagnosis enabled the probable diagnosis of 19 family members distributed over 4 generations.

Keywords: Anaemia, Köln Hb; Hemoglobinopathies; β -Thalassemia

BACKGROUND

Pulse oximetry (SpO₂) is a simple, non-invasive, and indirect method to estimate arterial oxygen saturation (SaO₂) using spectrophotometry. Different wavelengths, 660 and 940nm, correspond to oxyhaemoglobin and deoxyhaemoglobin^{1,2}. SaO₂ reading errors may be related to oximeter malfunction, oximeter poorly adaptation to the patient or patient characteristics - hypoperfusion, cold extremities, painted nails, haemoglobin disturbances. Haemoglobin disturbances responsible for falsely low readings are increased glycated haemoglobin (Hb A_{1c}), methaemoglobin, sulfhaemoglobin, haemoglobinopathies such as sickle haemoglobin (Hb), Hb Lansing, Hb Bonn, Hb Köln, Hb Hammersmith, and Hb Cheverley^{1,2}.

CASE PRESENTATION

A 82-year-old man goes to emergency service with a 3-day history of cough, dyspnoea and fever. He has anaemia required blood transfusion at the age of 30. His kids also have anaemia.

Examination showed fine crackles in pulmonary auscultation of the lower two thirds of the right lung and splenomegaly, without other abnormalities. SpO₂ 80% on room air. Arterial blood gas analysis: pH 7.514; PaCO₂ 23.4 mmHg; PaO₂ 43.2 mmHg; Hb 13.0 g/dL%. Co-oximetry: MetHb 1.4%; COHb 3.6%. Other laboratory results: Hb 12.9 g/dL, Leucocytes 8800 μ L; Platelets 56000 μ L; total bilirubin 4.32 mg/dL, direct bilirubin 1.39 mg/dL and indirect bilirubin 2.93 mg/dL. Chest X-ray revealed interstitial infiltration of the lower two thirds of the right lung, suggesting an infectious process. The patient was admitted with the diagnosis of community-acquired pneumonia and type 1 acute respiratory failure.

On hospitalization there was always an important discrepancy between SpO₂ and SaO₂. Concerning haematologic state: while in hospital it was found digital clubbing; jaundice attributed to hae-

molysis aggravated during the respiratory infection; normochromic normocytic anaemia Hb 9-11 g/dL, reticulocyte 6.34%, haptoglobin < 20 mg/dL, total bilirubin 4.32 mg/dL, direct bilirubin 1.39 mg/dL, haemoglobin electrophoresis (HPLC) revealed 2 abnormal peaks: Hb S and a peak unknown, both in low concentrations. These findings correlated with the hereditary anaemia in study.

The patient had a very slow respiratory improvement and was discharged to external consult for further study, dying months later.

OBJECTIVE

To clarify the discrepancy between SpO₂ and SaO₂; confirm the hereditary nature and identify the haemolytic anaemia.

MATERIAL/METHODS

Retrospective familiar study based on the patient's clinical processes.

RESULTS

Case 1

56-year-old Portuguese woman, daughter, with Hb 9,7-11,2 g/dL normochromic normocytic anaemia without further characterization. Classified as hereditary anaemia.

Case 2

57-year-old Portuguese man, son. Hospitalized at age 29 in the context of respiratory infection associated with haemolytic crisis. Anaemia study: Hb 10,9 g/dL; MCV 94,0 fL; Platelets 83000 μ L (other erythrocytic indices not available at the time); Pyruvate kinase 610 mU/million (60-220); glucose-6-phosphate dehydrogenase 157 mU /10⁹.eri (118-144), diagnosed as β -thalassemia.

Fig. 1. Family genogram dating from 1985

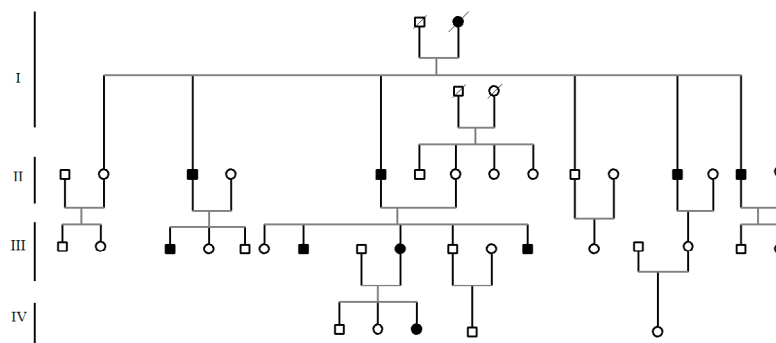
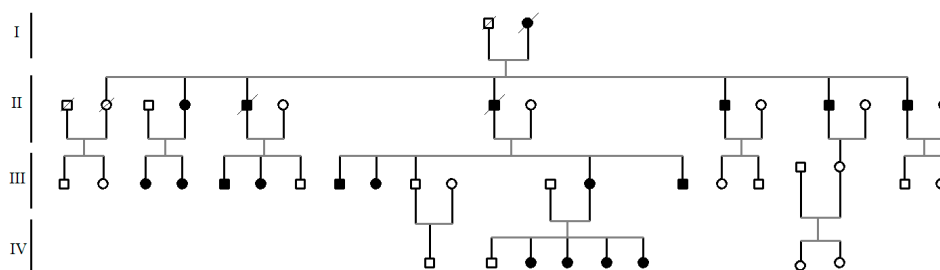


Fig. 2. Family genogram dating from 2020



Case 3

40-year-old Portuguese man, son. Hospitalized 4 times during infancy in the context of respiratory infections and fever associated with haemolytic crisis. The anaemia study started at the age 8 culminating in the diagnosis of Lepore hemoglobinopathy. The following genogram was found (fig. 1).

In 2019 the 40-year-old initiated a new anaemia study: Hb 12,5 g/dL; MCV 96.4 fL; MCH 28.4pg; Platelets 101000 μ L; blood smear describes slight anisocytosis. Haemoglobin electrophoresis (HPLC) showed 2 abnormal peaks: Hb S and a peak unknown. Molecular study revealed heterozygous mutation of the Beta-globin gene Val98Met (GTCATG). Glycated hemoglobin (A1C) 2,8% glycemia estimated 33,66mg/dL. In 2020 an updated genogram was produced (fig. 2).

DISCUSSION

Clinically and haematologically this family history resembles a dominant hereditary haemolytic anaemia, having haemolytic crisis documented.

The previous diagnostic of both brothers - Lepore haemoglobinopathy and β -thalassaemia - falls into the group of β -thalassaemic syndromes. β -thalassaemic syndromes can be subdivided in major, intermediate and minor, according to clinical severity³⁻⁵. β -thalassaemia intermedia matches patients with moderate severity diseases, it can be associated with a number of autosomal recessive genetic defects as in Hb Lepore, with slight changes in β globin chains or autosomal dominant β -thalassaemia^{3,4}. Lepore haemoglobinopathy would be highly unlikely in this case since it plays no influence on oxygen affinity and it is autosomal recessive. However,

about 35 years ago the diagnosis would have been appropriate if we take into account how rare is autosomal dominant β -thalassaemia intermedia as a result of an unstable haemoglobinopathy⁴.

The existence of an unstable haemoglobin should be investigated in β -thalassaemic individuals when both parents are haematologically normal or in families that display an autosomal dominant transmission pattern of β -thalassaemia intermedia⁴. Unstable haemoglobinopathies result from amino acid mutations affecting the globulin structure rendering it less soluble or more susceptible to oxidation, which leads to the formation of Heinz corpuscles that will damage the erythrocyte membrane⁵⁻⁷. Removal of Heinz corpuscles in the spleen originates splenomegaly and shortening of the half-life of the erythrocyte, which translates into haemolytic anaemia of variable severity^{5,8}.

Today, molecular techniques allow the diagnosis of Köln haemoglobinopathy as the haemolytic anaemia present in all 4 generations of this patient family, previously classified as β -thalassaemia and Lepore hemoglobinopathy. Both β -thalassaemia and Lepore hemoglobinopathy haemoglobin electrophoresis may be mistaken with Hb Köln because this - is an unstable haemoglobin presenting on electrophoresis as multiple peaks expressed in low concentrations.

Köln haemoglobinopathy [$\beta^{98\text{Val}\rightarrow\text{Met}}$] is originated in an autosomal dominant mutation of the β -globin gene (GTG \rightarrow ATG) Val98Met, located on chromosome 11, on the protein region of β -globin where heme group is inserted^{7,9}. The partial absence of heme groups in some Hb Köln tetramers is responsible for low reliability of pulse oximetry values - Hb will absorb different wavelengths causing the discrepancy between SpO₂ and SaO₂^{1,10}. The presence of 5,4% Hb Köln is responsible for an error of 8-11% in pulse oximetry and,

similarly to our case, for a discrete rise of methaemoglobin and carboxyhaemoglobin¹¹.

An important distinctive Köln haemoglobinopathy feature is its high affinity to oxygen resulting in less oxygen availability to tissues in the presence of normal PaO₂ levels^{1,5,9,10}. High haemoglobin affinity to oxygen explains the occurrence of haemolytic crisis mostly associated with respiratory pathology since there is a decrease in PaO₂ and an increase in oxidative stress⁸.

On Köln haemoglobinopathy thrombocytopenia is a consequence of splenic sequestration¹². The elevated activity of Pyruvate kinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase, may be due to the expansion of the youthful population of erythrocytes¹³.

Köln haemoglobinopathy interferes with the assay of HbA_{1c}, as can be seen in case 3 in which HbA_{1c} 2.8% was documented⁸. In fact, inconsistent results from HbA_{1c} suggest the possibility of hemoglobinopathy - alternative tests should be used as the dosage of fructosamine or the usual glycaemic test¹⁴.

CONCLUSION

Discrepancy between SpO₂ and SaO₂ associated with the report of an unknown familiar history of haemolytic anaemia allowed to carry out a retrospective clinical study that culminated in the diagnosis of 19 patients in 4 different generations, thanks to technological advances of the complementary diagnostic methods. The diagnosed Köln hemoglobinopathy responsible for the SpO₂ and SaO₂ discrepancies corresponds to an autosomal dominant mutation of the β-globin gene with a 50% risk of transmission to offspring in each pregnancy. The knowledge of the pathology is not only important in the prevention of future haemolytic crisis - allowing to avoid drugs and foods that increase oxidative stress - it also allows a haematological screening of the remaining family members and genetic counselling in the case of patients intending to have progeny.

REFERENCES

- Verhovsek M, Henderson MPA, Cox G, Luo H-Y, Steinberg MH, Chui DH. Unexpectedly low pulse oximetry measurements associated with variant hemoglobins: A systematic review. *American Journal of Hematology*. 2010;85(11):882-5.
- Mechem CC [Internet]. Pulse oximetry: UpToDate. [2020 Jun 24]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pulse-oximetry>.
- Hoffbrand AV, e Mos PAHs. *Fundamentos em hematologia*. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- Origa R. Beta-Thalassemia. [Internet]. GeneReviews. [Cited 2020 Aug 13]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1426/>.
- Benz EJ. *Hemoglobinopatias*. Medicina Interna de Harrison, McGraw-Hill Companies, 2016.
- Gottschalk A, Siverberg M. An unexpected finding with pulse oximetry in a patient with hemoglobin Köln. *Anesthesiology*. 1994;80(2):474-6.
- Vichinsky EP [Internet]. Introduction to hemoglobin mutations. [cited 2020 May 19] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/introduction-to-hemoglobin-mutations>.
- Sheila D. [Internet]. Anemia Associated with Hemoglobin Köln. *Cancer Therapy Advisor* 2016. [cited 2020 Sep 2] Available from: <https://www.clinicaladvisor.com/labmed/anemia-associated-with-hemoglobin-k%C3%B6ln/article/612420/>.
- Steinberg MH [Internet]. Unstable hemoglobin variants. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/unstable-hemoglobin-variants>.
- Imai K, Tientadakul P, Opartkiattikul N, Lueneer P, Winichagoon P, Svasti J, et al. Detection of haemoglobin variants and inference of their functional properties using complete oxygen dissociation curve measurements. *British Journal of Haematology*. 2001;112(2):483-7.
- Katoh R, Miyake T, Arai T. Unexpectedly low pulse oximeter readings in a boy with unstable hemoglobin Köln. *Anesthesiology*. 1994;80(2):472-4.
- Warang P, Nair PS, Nadkarni A, Kedar P, Bhavne A, Ghosh K, Colah R. Hb Köln (β98(FG5) [GTG → ATG, Val → Met]: The first report from India. *Hematology*. 2014;19(4):199-201.
- Eng LL, Lopez CG, Eapen JS, Eravelly J, Wiltshire BG, Lehmann H. Unstable Haemoglobin Köln Disease in Members of a Malay Family. *Journal Medical Genetics*. 1972;9(3):340-3.
- Smaldone A. Glycemic Control and Hemoglobinopathy: When A1C May Not Be Reliable. *Diabetes Spectrum*. 2008; 21(1): 46-49.

Filtro de vena cava y embarazo: algunas certezas y muchas incertidumbres

Vena cava filter and pregnancy: some certainties and many doubts

José Antonio Díaz Peromingo¹, Manuel José Núñez Fernández²

¹Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. ²Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. España.

RESUMEN

El embarazo constituye un estado protrombótico durante el cual se producen en la mujer cambios anatómicos y fisiológicos que conllevan un incremento en la incidencia de fenómenos tromboembólicos. Así, las mujeres embarazadas tienen un riesgo 5 veces mayor de padecer un evento tromboembólico que las no embarazadas. La enfermedad tromboembólica venosa es una causa importante de morbilidad y mortalidad maternas y la embolia pulmonar es la causa más común de mortalidad materna en los países desarrollados. En el presente trabajo se revisan aspectos como la valoración de riesgo tromboembólico en la mujer embarazada, el diagnóstico, profilaxis y tratamiento, con especial atención al uso del filtro de vena cava en mujeres embarazadas en términos de indicaciones, colocación, efectividad, complicaciones y riesgos tanto para la madre como para el feto.

Palabras clave: filtro de vena cava, embarazo, profilaxis, tratamiento

INTRODUCCIÓN

El embarazo constituye de por sí un estado protrombótico. Durante el embarazo se producen en la mujer cambios anatómicos y fisiológicos que van desde adaptaciones del sistema hemostático al momento del parto (hipercoagulabilidad para minimizar la hemorragia propia del parto), el estasis venoso causado por el aumento de tamaño del útero (se reduce en casi un 50% la velocidad del flujo venoso en las extremidades inferiores hacia la mitad de la gestación), compresión por parte del útero de estructuras como la propia vena cava inferior y daño endotelial causado por la propia distensión¹. Estos cambios conllevan un incremento en la incidencia de fenómenos tromboembólicos con una frecuencia que varía entre 0,76 y 1,72 casos por 1000 embarazos².

Las mujeres embarazadas tienen un riesgo 5 veces mayor de padecer un evento tromboembólico que las no embarazadas^{3,4}. La probabilidad de tener una trombosis es similar en los tres trimestres del embarazo y también está aumentada en las 6 semanas siguientes al parto⁵. La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es causa importante de morbilidad y mortalidad maternas⁶⁻⁸. El miembro inferior izquierdo es el que más frecuentemente se ve afectado por la trombosis en las mujeres gestantes (82%)^{2,9}. La embolia pulmonar constituye la causa más común de mortalidad materna en los países desarrollados^{3,4,10}.

VALORACIÓN DEL RIESGO Y PROFILAXIS

La hipercoagulabilidad que se produce durante el embarazo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de trombosis. Aumenta la síntesis de fibrina, disminuye la actividad fibrinolítica, aumentan los niveles de los factores II, VII, VIII y X de la coagulación, disminuyen progresivamente los niveles de proteína S y aumenta la resistencia adquirida a la proteína C activada. Todos estos cambios reflejan la adaptación fisiológica a los cambios hemostáticos que se van a producir en el momento del parto^{11,12}.

El riesgo diario de padecer un evento protrombótico es entre 5 y 10 veces en el preparto y entre 15 y 35 veces en el postparto¹³.

ABSTRACT

Pregnancy constitutes a prothrombotic state during which anatomical and physiological changes occur in women. This situation leads to an increase in the incidence of thromboembolic phenomena. Thus, pregnant women have a 5 times increased risk of suffering a thromboembolic event than non-pregnant women. Venous thromboembolic disease is a major cause of maternal morbidity and mortality, and pulmonary embolism is the most common cause of maternal mortality in developed countries. In the present work, aspects such as the assessment of thromboembolic risk in pregnant women, diagnosis, prophylaxis and treatment are reviewed, focusing on the use of the vena cava filter in pregnant women in terms of indications, placement, effectiveness, complications and risks for both mother and fetus.

Keywords: vena cava filter, pregnancy, prophylaxis, treatment

Los factores de riesgo específicos para el desarrollo de eventos tromboembólicos durante el embarazo se muestran en la Tabla 1. En estos casos se debe valorar la administración de profilaxis tromboembólica.

Tabla 1: Factores predisponentes para el desarrollo de fenómenos trombóticos asociados el embarazo.

| |
|---|
| Edad superior a 35 años |
| Realización de cesárea |
| Obesidad |
| Trombofilia |
| Multiparidad |
| Sangrado excesivo |
| Presencia de infecciones o patologías inflamatorias, sepsis puerperal |
| Preeclampsia |
| Inmovilidad |
| Diabetes mellitus |
| Conectivopatías |
| Antecedentes personales o familiares de trombosis |
| Tabaco |
| Síndrome de hiperestimulación ovárica |
| Fertilización in vitro |
| Enfermedad cardíaca |
| Anemia de células falciformes |

En el caso de la existencia de una trombofilia de alto riesgo, el manejo de ésta durante el embarazo implica el uso de dosis terapéuticas o profilácticas de heparina por el alto riesgo de presentar

episodios de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar²². Aproximadamente el 50% de las trombosis venosas gestacionales están asociadas con trombofilias hereditarias²³.

Determinar qué pacientes deben recibir profilaxis no es fácil, si bien parece que una historia de trombofilia hereditaria o adquirida, así como haber tenido una trombosis venosa profunda previa constituyen los factores de riesgo más importantes²⁴. Actualmente se recomienda iniciar profilaxis con HBPM en mujeres gestantes con historia previa de tromboembolismo venoso y trombofilia o trombosis venosa múltiple previa (2 o más episodios). En pacientes con una única trombosis previa, sin trombofilia asociada se recomienda seguimiento estricto durante el embarazo y profilaxis en el postparto. En embarazadas con trombofilia conocida, pero sin eventos trombóticos previos, se recomienda seguimiento estricto con valoración del riesgo adicional y profilaxis en el preparto y postparto. No hay consenso en cuanto a dosis adecuada²⁵. La profilaxis debe de interrumpirse una vez se ha establecido el trabajo del parto.

En la actualidad, una de las escalas más usadas es la escala de valoración de riesgo tromboembólico de Lyon (Tabla 2). Permite una valoración de la necesidad de profilaxis tromboembólica en el preparto en mujeres con alto riesgo. Valora el riesgo de eventos trombóticos durante el embarazo en base a los antecedentes de enfermedad tromboembólica, presencia de trombofilia y factores de riesgo directamente asociados con la gestación²⁶.

MANEJO DE LA TROMBOSIS ASOCIADA AL EMBARAZO

Actualmente, la administración de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis anticoagulantes, repartida en una o dos dosis diarias, es el método de elección ya que estos fármacos no atraviesan la barrera placentaria y tienen menos efectos adversos (fundamentalmente osteoporosis y trombocitopenia) en comparación con la heparina no fraccionada^{27,28}. Si bien, la duración del tratamiento

de la enfermedad tromboembólica no está bien definida durante el embarazo, se acepta que sea de al menos 6 meses incluyendo las 6 semanas siguientes al parto²⁹. Las HBPM tienen el inconveniente de presentar una vida media más larga que la heparina no fraccionada, lo que puede representar un problema en el momento del parto. La heparina no fraccionada se prefiere en pacientes con insuficiencia renal grave ya que las HBPM se excretan fundamentalmente por el riñón y pueden acumularse si existe insuficiencia renal asociada²⁵. La warfarina o el acenocumarol no se usan en el embarazo ya que, al cruzar la barrera placentaria, pueden causar complicaciones en el feto incluyendo malformaciones y muerte²⁹. Los anticoagulantes orales de acción directa también cruzan la barrera placentaria y sus efectos en la reproducción humana son desconocidos por lo que están actualmente contraindicados en el embarazo²⁵.

En algunos casos como en mujeres donde el evento tromboembólico se diagnostica en el periodo pretérmino (a partir de la semana 37 de gestación) o durante el manejo periparto en el caso de la existencia de amenaza para el feto, el tratamiento anticoagulante puede suponer un riesgo adicional. En estos casos, el uso de filtros de vena cava (FVC) puede evitar la aparición de una embolia pulmonar³⁰⁻³³. Una de las indicaciones más aceptadas es la existencia de una trombosis venosa profunda extensa durante el embarazo, con alto riesgo de embolia pulmonar durante el parto y donde la anticoagulación no se puede interrumpir, sobre todo si el trombo está en el eje ilio-femoral y el parto se espera en las próximas 2-3 semanas¹⁴⁻²¹. Sin embargo, la experiencia en el uso de FVC en mujeres embarazadas es limitada. Una revisión sistemática sugiere que pueden ser eficaces en el embarazo con unas tasas de complicaciones similares a las mujeres no embarazadas, pero, al tratarse de una revisión de casos aislados, deben tenerse en cuenta sesgos de publicación³⁵.

Tabla 2. Escala de Lyon de valoración de riesgo tromboembólico asociado al embarazo. Una puntuación < 3, no necesidad de profilaxis preparto; 3-5, HBPM comenzando en el tercer trimestre; ≥ 6, HBPM comenzando en el primer trimestre.

| FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA (ETV) | | PUNTOS |
|---|--|--------|
| ANTECEDENTES PERSONALES | ETV RELACIONADA CON EL EMBARAZO (PREPARTO), TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL O TVP/EP EN LA INFANCIA | 6 |
| | EP o TVP espontánea o inducida por estrógenos | 3 |
| | EP o TVP inducida por factor de riesgo transitorio | 2 |
| | TVP distal espontánea o inducida por estrógenos | 2 |
| | TVP distal inducida por factor de riesgo transitorio | 1 |
| Si existe historia personal de ETE | ETV recurrente | 3 |
| | Trombo residual con signos clínicos de síndrome posttrombótico | 3 |
| | ETV en los últimos 2 años | 2 |
| Trombofilia | Mutaciones homocigotas, combinado de factores de riesgo de trombofilia, déficit de proteína C, déficit de proteína S, heterocigosis para la mutación F5 G1691 A heterocigosis para la mutación F5 G20210 A | |
| | No datos de trombofilia, pero sí historia familiar de ETV recurrente y grave | 1 |
| Otros factores de riesgo | Encamamiento, inmovilización | 2 |
| | Embarazo gemelar | 1 |
| | Edad mayor de 35 años | 1 |
| | IMC mayor de 30 | 1 |

TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar; IMC: índice de masa corporal. HBPM: heparina de bajo peso molecular.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN EL EMBARAZO

La trombosis venosa es más frecuente y difícil de diagnosticar en las pacientes embarazadas que en las que no lo están. La presentación más frecuente en la trombosis venosa profunda (TVP) es la hinchazón (88% de mujeres embarazadas; 79% en el postparto) y el dolor (79% de mujeres embarazadas; 95% en el postparto). Se asocia también dificultad para la deambulación (21% de mujeres embarazadas; 32% en el postparto). El eritema es referido en el 26% en ambos grupos². La trombosis venosa iliaca aislada es más frecuente durante el embarazo y puede manifestarse como dolor abdominal, en la espalda o hinchazón de toda una extremidad inferior. Estos síntomas pueden no ser fáciles de diferenciar de los de la incomodidad propia que acompaña al embarazo normal. Además, el estasis e hinchazón de los miembros inferiores puede también deberse a compresión mecánica por parte del útero agrandado, de los vasos linfáticos y de las estructuras venosas. Así pues, el edema y el malestar en la pierna, abdomen o la espalda, no son síntomas que ayuden al clínico a sospechar de forma clara una trombosis subyacente. Con frecuencia la trombosis no se hace evidente hasta que progresa distalmente en las venas femorales causando dolor y edema en toda la pierna afectada.

Debido al incremento en la actividad fibrinolítica en el estado de hipercoagulabilidad asociado al embarazo, los niveles de dímero D (DD) están elevados por lo que tampoco ayudan en el cálculo de probabilidad diagnóstica¹².

Dado que existe la posibilidad de muerte súbita en mujeres embarazadas por embolia pulmonar (EP), se debe hacer una valoración rápida de la posibilidad de que exista una ETV subyacente cuando se sospeche. Es más, si no hay contraindicación, se debe iniciar anticoagulación antes de establecer el diagnóstico, si la sospecha clínica es muy elevada³.

Para confirmar el diagnóstico con técnicas de imagen es preferible usar las menos invasivas y sin radiación asociada si es posible. En el diagnóstico de la TVP en miembros inferiores se usa la ecografía Doppler por compresión venosa. En los casos de trombosis venosa intraabdominal la ecografía tiene una sensibilidad del 42% en comparación con la resonancia magnética nuclear (RMN) que se sitúa en el 98%, lo que hace de ésta última la técnica de elección en casos de sospecha de trombosis de vena iliaca, de vena cava o vena mesentérica³⁴. La tomografía axial computarizada (TAC) puede usarse cuando no hay disponibilidad de RMN en el diagnóstico de TVP intraabdominal pero no es lo ideal por la exposición a la radiación que implica tanto para la madre como para el feto. En cuanto al diagnóstico de EP, la actualización de las Guías de la European Society of Cardiology de 2019 valoran el uso del DD y factores clínicos para diagnosticar o excluir el diagnóstico de una EP durante el embarazo o en el postparto. Así, la negatividad del DD tiene una significación clínica similar a la de las pacientes no embarazadas, evitando la realización de estudios que irradian innecesariamente a la paciente embarazada. En mujeres con sospecha de EP y radiografía de tórax normal, estaría indicada la realización de una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión; si ésta no fuese accesible, o la radiografía de tórax fuese normal, se debería considerar la realización de una angioTAC pulmonar³⁷.

Dos estudios recientes han incidido en cómo mejorar el diagnóstico de EP en mujeres embarazadas, con el objetivo de disminuir la realización de pruebas de imagen potencialmente dañinas, tanto para la madre como para el feto. En el primero se incluyeron 395

mujeres en las que se excluyó la posibilidad de EP mediante el uso de la escala de Ginebra y si presentaban un DD $<0.5 \mu\text{g/ml}$ ³⁸. El segundo estudio, ARTEMIS, se basó en la adaptación del algoritmo YEARS (signos clínicos de TVP, hemoptisis, diagnóstico de EP como el más probable y DD) usado en mujeres no embarazadas³⁹, a mujeres embarazadas con sospecha de EP. La presencia de EP se podría excluir en la ausencia de cualquier criterio YEARS y un DD $<1.0 \mu\text{g/ml}$ ⁴⁰.

FILTRO DE VENA CAVA EN EL EMBARAZO

Desde la colocación del primer FVC en una paciente embarazada en 1981, el uso de esta técnica en pacientes seleccionadas se ha incrementado de forma progresiva, al principio con filtros permanentes y actualmente con los extraíbles^{35,36}.

INDICACIONES

Mujeres pretérmino, cercanas al momento del parto o con alto riesgo de parto pretérmino y que requieren altas dosis de heparina por padecer una complicación tromboembólica o que presentan factores de riesgo de sangrado son candidatas a la implantación de un FVC extraíble. Las principales indicaciones para la colocación de un FVC se exponen en la Tabla 3. No todos los escenarios tienen el mismo grado de aceptación, de manera que la decisión sobre la colocación de un FVC debe ser cuidadosamente individualizada. En la tabla se incluyen las indicaciones más comúnmente aceptadas, así como otras descritas de forma esporádica, recogidas en la literatura. Si bien las indicaciones profilácticas no están claramente definidas, algunos autores han planteado su implantación en pacientes con trombofilias de alto riesgo, en el periparto⁴³, mientras que otros limitan su uso a casos aislados y raros donde la anticoagulación prolongada esté absolutamente contraindicada, no sólo durante el periodo del parto⁴⁴.

Tabla 3. Situaciones clínicas en las que se ha comunicado la colocación de un FVC en mujeres embarazadas con evento tromboembólico asociado.

| |
|---|
| Necesidad de altas dosis de heparina |
| Cesárea programada |
| Hipervolemia uterina |
| Multiparidad |
| Anomalías de inserción de la placenta |
| Alta probabilidad de distocia fetal |
| Necesidad de apoyo instrumental para el parto |
| Cesárea urgente |
| Trombocitopenia grave inducida por heparinas |
| Alergia a la heparina |
| Contraindicación para la anticoagulación (p.ej. neurocirugía reciente...) |
| Presencia de trombo grande, inestable o flotante |
| Riesgo de embolia pulmonar ante procedimientos endovasculares o trombólisis |

COLOCACIÓN

Los FVC se han colocado con éxito tanto en primíparas como en múltiparas, en todos los trimestres del embarazo, retirándose tras el parto o dejándose de forma semipermanente para futuros embarazos^{20,45,46}. Las vías de inserción que se usan son la yugular

y la femoral (más habitual)^{42,47}. Si bien la información relativa al lugar idóneo de colocación del filtro es escasa, actualmente existe una preferencia por su colocación a nivel de la salida de las venas suprarrenales desde la vena cava inferior porque posteriormente a este nivel, el FVC puede ser comprimido por el útero grávido y favorecer así su desplazamiento o fractura pudiendo además dañar la pared de la vena cava inferior, teniendo en cuenta que la vena suprarrenal izquierda drena en la vena renal ipsilateral y la vena suprarrenal derecha directamente en la vena cava inferior¹⁹. La colocación suprarrenal protege además de los trombos que se puedan desarrollar en las venas ováricas dilatadas y no se ha documentado disfunción renal asociada^{19,48}.

EFFECTIVIDAD

Tras la colocación de un FVC extraíble, no se han comunicado embolismos pulmonares con resultado de muerte. La tasa de embolismos sintomáticos es baja, en torno al 0,81%³⁵. Con el advenimiento de los FVC extraíbles o recuperables, se ha visto que existen restos de trombo retenidos en muchos de ellos, pero no es posible saber si esos restos han podido provocar embolismos clínicamente significativos⁴⁹.

MORBIMORTALIDAD FETAL

Los resultados de morbilidad y mortalidad en recién nacidos de madres portadoras de FVC son muy buenos y no se han descrito casos de muerte perinatal asociada. Se han comunicado dos casos de distrés respiratorio leve y hay información limitada sobre la evolución de estos niños a largo plazo^{31,50}. Existe incertidumbre sobre cómo puede afectar el FVC en el embarazo al futuro del niño, motivada por la radiación que se debe de administrar para la colocación de dicho filtro. La International Commission Radiological Protection dice en sus recomendaciones que no cabe esperar efectos significativos que afecten al desarrollo fetal con dosis menores de 100 mGy. Las dosis habitualmente usadas varían entre 0,5 y 12 Gy^{20,51,52}. Para minimizar esta cantidad de radiación que recibe el feto se usan protecciones abdominales de plomo, ecografía para diagnosticar la trombosis venosa profunda y colocación intravascular guiada por ecografía. Sin embargo, hasta el momento, para conocer exactamente dónde se quiere dejar colocado el filtro, se debe usar la fluoroscopia con la consiguiente radiación asociada^{20,53}. Hara et al. estudiaron retrospectivamente a 11 mujeres con ETV durante el embarazo a las que se colocó un FVC sin evidenciar mortalidad perinatal asociada³².

MORBIMORTALIDAD MATERNA

En 1990 una madre falleció tras la colocación de un FVC, modelo Greenfield, en el segundo mes de gestación durante su colocación a la vena yugular interna⁵⁴. Actualmente ya no se usa este filtro y las técnicas percutáneas de inserción femoral con vainas protectoras más pequeñas son muy seguras en este aspecto. Sally et al, en un metaanálisis ha encontrado una incidencia de complicaciones para la madre del 8,87% llegando al 11,3% al incluir los casos de mortalidad o precipitación del parto. En este estudio, 80 pacientes portaban un filtro extraíble. En 8 casos no se pudo recuperar, en un caso la recuperación fue sólo parcial y en otro caso el filtro recuperado tuvo que ser reemplazado por uno permanente al presentar un trombo de gran tamaño que no se resolvió tras trombólisis guiada por catéter. Esto arroja una tasa de fracasos en la retirada de los filtros del 12,1%, similar a poblaciones no embarazadas³⁵.

Se han descrito casos de precipitación del trabajo del parto tras la colocación del FVC, incrementos transitorios en la actividad uterina,

dolor e hinchazón en la zona de inserción femoral, infección del filtro en el parto como resultado de una rotura prolongada de membranas u otras causas de sepsis periparto^{41,55,56}.

En el estudio con un seguimiento mayor de pacientes con filtro permanente, 18 pacientes durante 78 meses, no se comunicaron embolismos pulmonares o complicaciones relacionadas directamente con el filtro, pero sí una mayor frecuencia de hinchazón en las piernas probablemente en relación con la resolución parcial de la trombosis venosa profunda¹⁴.

Como ya se ha dicho, el embolismo pulmonar es la causa más frecuente de mortalidad materna en los países desarrollados. Detrás de ello se encuentran aspectos como el retraso diagnóstico y terapéutico, así como el uso de dosis inadecuadas de anticoagulantes en el tratamiento o la profilaxis tromboembólica. Un estudio retrospectivo no mostró mortalidad materna en un grupo de mujeres a las que se implantó un FVC extraíble durante el embarazo³².

Po último, la mayoría de las mujeres que tienen una trombosis durante el embarazo van a desarrollar secuelas como edema, cambios cutáneos, trombosis recurrente o desarrollo de úlceras².

EL MOMENTO DEL PARTO

La mujer que ha sufrido un evento tromboembólico durante el embarazo y se encuentra en tratamiento anticoagulante, tiene un mayor riesgo de sangrado durante el parto, tanto relacionado con la hemorragia del trabajo del parto como con la asociada a la realización de una cesárea. Las distintas opciones llegado el momento del parto incluyen el parto espontáneo no planeado, el parto planeado o la realización de una cesárea. La elección entre las opciones referidas se encuentra muy influenciada por las preferencias y experiencia del equipo que va a atender a la parturienta⁵⁷. En general, llegado el momento del parto, muchos autores prefieren que la recomendación del método a seguir se base en criterios únicamente obstétricos⁴⁵, mientras que otros recomiendan la realización de una cesárea porque conlleva un menor tiempo sin anticoagulación y, además, el parto vaginal se puede ver dificultado por la presencia de hinchazón en los miembros inferiores en las pacientes portadoras de un FVC²⁰. Se ha especulado con la posibilidad de que las contracciones durante el trabajo del parto pudiesen favorecer la migración, ruptura o inclinación del filtro⁵⁸.

COMPLICACIONES ASOCIADAS

Si bien la experiencia en la colocación de FVC en el embarazo es limitada, se han comunicado casos de complicación grave como rotura del filtro, migración, perforación de la vena cava o fallos en la retirada de filtros extraíbles^{45,58,59}. En los casos donde no se puede retirar el filtro, probablemente se deba mantener el tratamiento anticoagulante de forma indefinida si bien no existe consenso actual a este respecto^{33,34}. Las complicaciones más frecuentes asociadas con el uso del FVC durante el embarazo se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Complicaciones asociadas a la colocación del FVC durante el embarazo.

| |
|--|
| Rotura del filtro |
| Migración del filtro |
| Exposición fetal a la radiación |
| Embolismo pulmonar tras la retirada del filtro |
| Oclusión |
| Embolización tras ruptura |

VALORACIÓN DE LA RETIRADA DEL FILTRO

El hecho de poder usar en la actualidad filtros extraíbles ha contribuido a un incremento en su uso. Sin embargo, en muchas ocasiones no se retiran (12%-45%) por diversas razones. La posibilidad de padecer una complicación aumenta tras los primeros 30 días de su inserción y la mediana de retirada del FVC es de 72 días⁶⁰.

Las recomendaciones actuales son la limitación del uso de FVC en mujeres gestantes con ETV a los casos de muy alto riesgo de recurrencia y retirarlos durante el postparto tan pronto como sea posible⁶¹.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Actualmente, la colocación de un FVC temporal durante el embarazo es una alternativa útil y eficaz para el tratamiento de mujeres con alto riesgo de embolia pulmonar en las que el tratamiento anticoagulante no es eficaz por progresión de la trombosis o que presentan sangrado importante y trombocitopenia. Además, tras la colocación del FVC se puede reducir la dosis de heparina con la consiguiente reducción del riesgo potencial de mortalidad asociado al sangrado^{62,63}.

El conocimiento relativo al beneficio de la colocación del FVC durante el embarazo con muy alto riesgo de embolismo pulmonar es limitado pues proviene fundamentalmente de casos clínicos individuales o series de pocos casos. Sin embargo, el balance riesgo beneficio que siempre tiene que realizar todo clínico a la hora de tratar a un paciente, parece indicar que la colocación de un FVC sea una opción a considerar en casos escogidos: mujeres embarazadas seleccionadas como aquéllas que requieren altas dosis de anticoagulación tras haber sufrido un evento tromboembólico en el periparto, con alto riesgo de parto prematuro, las que presentan complicaciones asociadas al uso del tratamiento anticoagulante o con un mayor riesgo de sangrado obstétrico durante el parto^{44,63}.

En mujeres embarazadas que, tras sufrir un evento tromboembólico, precisan altas dosis de tratamiento anticoagulante, con mayor riesgo de sufrir sangrado asociado al tratamiento con heparina en el periparto o que presentan complicaciones asociadas al tratamiento con heparina, sería aconsejable poder reducir de alguna manera las dosis de heparina utilizadas. En estos casos, la colocación de un FVC podría ser una opción eficaz para prevenir la embolia pulmonar⁶³. La realización de ensayos clínicos aleatorizados ayudaría sin duda a determinar la eficacia de este método terapéutico, así como sus efectos a largo plazo sobre madres e hijos.

Actualmente no existe evidencia a favor del uso rutinario del FVC en mujeres embarazadas con ETV. La decisión de usar un FVC durante el embarazo debe ser cuidadosamente valorada por un equipo multidisciplinar que estudiará de forma individualizada la relación riesgo/beneficio de su colocación.

CONFLICTOS DE INTERESES

los autores no declaran conflictos de intereses

FINANCIACIÓN

el estudio no ha recibido financiación externa

CONSENTIMIENTOS ÉTICOS

debido a las características del estudio no ha sido necesario solicitar consentimiento del Comité Ético.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Dra. Ángeles Blanco Molina, Coordinadora del Grupo de Enfermedad Tromboembólica de la Sociedad Española de Medicina Interna por sus comentarios críticos del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Macklon NS, Greer IA. The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study. *Br J ObstetGynaecol.* 1997; 104:198-200.
- James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193:216-219.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008; 359:2025-2033.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005; 143:697-706.
- James AH, Jamison MG, Brancaccio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194:1311-1315.
- Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, Syverson CJ. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999. *MMWR SurveillSumm.* 2003;52:1-8.
- McCull MD, Ellison J, Greer IA, Tait RC, Walker ID. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2000; 108:272-274.
- Rosfors S, Norén A, Hjertberg R, Persson L, Lillthors K, Tömgren S. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2001; 22:448-455.
- Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J ObstetGynaecol.* 1997; 104:191-197.
- Drife J. Thromboembolism. Reducing maternal death and disability during pregnancy. *Br Med Bull.* 2003;67:177-190.
- Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol.* 2004; 126:443-454.
- Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. *Semin Vasc Med.* 2005; 5:375-378.
- Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J ThrombHaemost.* 2008;6:632-637.
- Aburahma AF, Mullins DA. Endovascular caval interruption in pregnant patients with deep vein thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg.* 2001; 33:375-378.
- Cheung MC, Asch MR, Gandhi S, Kingdom JC. Temporary inferior vena caval filter use in pregnancy. *J ThrombHaemost.* 2005;3:1096-1097.
- Hynek K, Spálová I, Spatenka J, Mates M. Possibilities of using vena cava filters in pregnant women with venous thromboembolism. Case reports. *Sb Lek.* 2002; 103:451-454.
- Reddy K, Reginald PW, Charig MJ. Insertion of an inferior vena caval filter in a pregnant woman at risk for pulmonary embolism - a challenging management. *J ObstetGynaecol.* 2003; 23:198.
- Ioakeimidou C, Aziz AI. To filter or not to filter the inferior vena cava in pregnancy? Case report. *J ObstetGynaecol.* 2005; 25:310.
- Kawamata K, Chiba Y, Tanaka R, Higashi M, Nishigami K. Experience of temporary inferior vena cava filters inserted in the perinatal period to prevent pulmonary embolism in pregnant women with deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2005; 41:652-656.
- Liu Y, Sun Y, Zhang S, Jin X. Placement of a retrievable inferior vena cava filter for deep venous thrombosis in term pregnancy. *J Vasc Surg.* 2012; 55:1042-1047.
- Nakajima Y, Masaoka N, Tsuzuki Y, Morooka M, Sakai M. May-Thurner syndrome resulting in acute iliofemoral deep vein thrombosis during the second trimester of pregnancy. *J ObstetGynaecol Res.* 2012; 38:1106-1110.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132:171-196.
- De Stefano V, Rossi E, Za T, Leone G. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. *Semin ThrombHemost.* 2006; 32:767-780.
- Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3): S309-S319.
- Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41:92-128.
- Dargaud Y, Rugeri L, Fleury C, Battie C, Gaucherand P, Huisoud C, Rudigoz RC, Desmurs-Clavel H, Ninet J, Trzeciak MC. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *J ThrombHaemost.* 2017; 15:897-906.
- Pettilä V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *ThrombHaemost.* 2002; 87:182-186.
- Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005; 106:2710-2715.

29. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, Vazquez SR, Greer IA, Riva JJ, Bhatt M, Schwab N, Barrett D, LaHaye A, Rochwerg B. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018; 2:3317-3359.
30. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med.* 1980; 68:122-140.
31. González-Mesa E, Azumendi P, Marsac A, Armenteros A, Molina N, Narbona I, Herrera J, Artero I, Rodríguez-Mesa JM. Use of a temporary inferior vena cava filter during pregnancy in patients with thromboembolic events. *J ObstetGynaecol.* 2015; 35:771-776.
32. Hara N, Miyamoto T, Yamaguchi J, Iwai T, Hijikata S, Watanabe K, Sagawa Y, Masuda R, Miyazaki R, Miwa N, Sekigawa M, Yamaguchi T, Nagata Y, Nozato T, Kobayashi O, Umezawa S, Obayashi T. Treatment Outcomes of Anticoagulant Therapy and Temporary Inferior Vena Cava Filter Implantation for Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis. *Ann Vasc Dis.* 2018; 11:106-111.
33. Crosby DA, Ryan K, McEniff N, Dicker P, Regan C, Lynch C, Byrne B. Retrieval of inferior vena cava filters in pregnancy: Risk versus benefit? *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* 2018; 222:25-30.
34. Rottenstreich A, Kalish Y, Elchalal U, Klimov A, Bloom AI. Retrieval of inferior vena cava filter utilization in obstetric patients. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32:3045-3053.
35. Harris SA, Velineni R, Davies AH. Inferior Vena Cava Filters in Pregnancy: A Systematic Review. *J VascIntervRadiol.* 2016; 27:354-360.
36. Torkzad MR, Bremme K, Hellgren M, Eriksson MJ, Hagman A, Jörgensen T, Lund K, Sandgren G, Blomqvist L, Kälebo P. Magnetic resonance imaging and ultrasonography in diagnosis of pelvic vein thrombosis during pregnancy. *Thromb Res.* 2010; 126:107-112.
37. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ainle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC); 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS); The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54:1901647.
38. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J, Le Gall C, Cornuz J, Aujesky D, Roy PM, Chaleur C, Rutschmann OT, Poletti PA, Le Gal G; CT-PE-Pregnancy Group. Diagnosis of Pulmonary Embolism During Pregnancy: A Multicenter Prospective Management Outcome Study. *Ann Intern Med.* 2018;169:766-773.
39. Van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, Faber LM, Hazelaar GM, Heringhaus C, Hofstee H, Hovens MMC, Kaasjager KAH, van Klink RCJ, Kruij MJHA, Loeffen RF, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, van der Pol LM, Schol-Gelok S, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV; YEARS study group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2017;390:289-297.
40. Van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertoletti L, Couturaud F, van Dooren YPA, Elias A, Faber LM, Hofstee HMA, van der Hulle T, Kruij MJHA, Maignan M, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV; Artemis Study Investigators. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2019;380:1139-1149.
41. Scurr J, Stannard P, Wright J. Extensive thrombo-embolic disease in pregnancy treated with a Kimray Greenfield vena cava filter. Case report. *Br J ObstetGynaecol.* 1981; 88:778-780.
42. Neill AM, Appleton DS, Richards P. Retrieval of inferior vena caval filter for thromboembolic disease in pregnancy. *Br J ObstetGynaecol.* 1997; 104:1416-1418.
43. Hidaka N, Hachisuga M, Tsukimori K, Onohara T, Maehara Y, Wake N. Intrapartum placement of an inferior vena cava filter for a woman with hereditary antithrombin III deficiency: its role in the prevention of fatal pulmonary embolism. *J ObstetGynaecol Res.* 2008; 34:95-99.
44. Wieggers H, Middeldorp S. Contemporary best practice in the management of pulmonary embolism during pregnancy. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14:1-20.
45. Gupta S, Ettles DF, Robinson GJ, Lindow SW. Inferior vena cava filter use in pregnancy: preliminary experience. *BJOG.* 2008; 115:785-788.
46. Thomas LA, Summers RR, Cardwell MS. Use of Greenfield filters in pregnant women at risk for pulmonary embolism. *South Med J.* 1997; 90:215-217.
47. Narayan H, Cullimore J, Krarup K, Thurston H, Macvicar J, Bolia A. Experience with the Cardial inferior vena cava filter as prophylaxis against pulmonary embolism in pregnant women with extensive deep venous thrombosis. *Br J ObstetGynaecol.* 1992; 99:637-640.
48. Greenfield LJ, Proctor MC. Suprarenal filter placement. *J Vasc Surg.* 1998; 28:432-438.
49. Neri E, Civelli L, Benvenuti A, Toscano T, Miraldi F, Capannini G, Muzzi L, Sassi C. Protected iliofemoral venous thrombectomy in a pregnant woman with pulmonary embolism and ischemic venous thrombosis. *Tex Heart Inst J.* 2002; 29:130-132.
50. Hux CH, Wapner RJ, Chayen B, Rattan P, Jarrell B, Greenfield L. Use of the Greenfield filter for thromboembolic disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155:734-737.
51. Valadares S, Serrano F, Torres R, Borges A. Inferior Vena Cava Filter Placement during Pregnancy: An Adjuvant Option When Medical Therapy Fails. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2013;2013:821635.
52. International Commission on Radiological Protection. The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann ICRP.* 2007; 37:1-332.
53. Hodgkiss-Harlow K, Back MR, Brumberg R, Armstrong P, Shames M, Johnson B, Bandyk DF. Technical factors affecting the accuracy of bedside IVC filter placement using intravascular ultrasound. *Vasc Endovascular Surg.* 2012; 46:293-299.
54. Eagle CJ, Davies JM. Lethal air embolism during placement of a Kimray-Greenfield filter. *J CardiothoracAnesth.* 1990; 4:616-620.
55. Quayle S, Germain M, Wolf E, Miller R. Case report of placement of a bird's nest filter during pregnancy. *J Matern Fetal Med.* 1994; 3:187-189.
56. Barnes AB, Kanarek DJ, Greenfield AJ Jr, Brewster DC. Vena caval filter placement during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140:707-708.
57. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood.* 2011; 118:5394-5400.
58. Ganguli S, Tham JC, Komlos F, Rabkin DJ. Fracture and migration of a suprarenal inferior vena cava filter in a pregnant patient. *J VascIntervRadiol.* 2006; 17:1707-1711.
59. McConville RM, Kennedy PT, Collins AJ, Ellis PK. Failed retrieval of an inferior vena cava filter during pregnancy because of filter tilt: report of two cases. *Cardiovasc InterventRadiol.* 2009; 32:174-177.
60. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J VascIntervRadiol.* 2011; 22:1522-1530.e3.
61. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e691S-e736S.
62. Duffett L, Carrier M. Inferior vena cava filters. *J ThrombHaemost.* 2017; 15:3-12.
63. Fogerty AE. Management of Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018; 20:69.

La bioética como faro en la instauración de la telemedicina. Tratando de evitar una medicina distante

*Bioethics as a lighthouse in the establishment of telemedicine.
How to avoid a distant medicine*

“The treatment of a disease may be entirely impersonal;
the care of a patient must be completely personal”

Peabody FW, JAMA 1927

Juan Antonio Garrido Sanjuán

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol

RESUMEN

La necesaria instauración de la telemedicina ha sido acelerada por la urgencia derivada de la crisis originada por la pandemia del SARS-CoV-2. Como todos los avances científico-técnicos, para evitar excesos o cursos extremos no deseables, la telemedicina también requiere un proceso de reflexión ética que acompañe su incorporación a la atención de las personas como herramienta y no como hábito. Se proponen algunas claves para la deliberación desde el objetivo esencial de la bioética que es preservar los valores, lo que hemos acordado profesionales y ciudadanos como valioso y merecedor de respeto, a pesar de las dificultades. En este caso encontrar los faros que iluminen el imprescindible cambio del formato tradicional de relación clínica, preservando sus valores esenciales, evitando el camino hacia una medicina distante, impersonal y que no responda a las necesidades de las personas.

Palabras clave: Bioética, Telemedicina, Relación clínica, conflictos éticos

ABSTRACT

The necessary establishment of telemedicine has been accelerated by the urgency derived from the crisis caused by the SARS-CoV-2 pandemic. Like all scientific-technical advances, to avoid excesses or undesirable extreme courses, telemedicine also requires a process of ethical reflection that accompanies its incorporation into the care of people as a tool and not as a habit. Some keys for deliberation are proposed from the essential objective of bioethics to preserve values, which professionals and citizens agree on its value and deserving of respect, despite difficulties. In the case at hand, to find the lighthouse that illuminate the essential change from the traditional clinical relationship format, preserving its essential values, avoiding the path to a distant, and impersonal medicine that does not respond to people's needs.

Key words: Bioethic, Telemedicine, Clinical relationship, ethical issues

El papel central de la Medicina Interna en nuestro sistema sanitario ha llevado a que participe activamente en la mayoría de los retos asistenciales a los que éste ha tenido que hacer frente, tanto desde el punto de vista clínico como ético, como quedaba reseñado al inaugurar el apartado “Bioética para clínicos” de esta revista¹, rescatando el mensaje de la guía de formación de especialistas de Medicina Interna.

Una reciente encuesta sobre los conflictos éticos principales para los internistas² pone de manifiesto que, después de los relacionados con el final de la vida, los conflictos más frecuentes reconocidos son los derivados de la relación clínica, sin aparecer entre ellos los relacionados con la telemedicina, probablemente por su escasa presencia hasta ese momento, anterior a la pandemia.

No se pueden negar los beneficios de la telemedicina para la práctica clínica, unos ya conocidos y otros descubiertos durante la crisis, cuya aplicación representa una necesidad y un avance. La deliberación, como método utilizado por la bioética, nos ayuda a evitar la fácil inclinación que tenemos hacia cursos de acción extremos que suelen lesionar más los valores, buscando decisiones prudentes entre los cursos de acción intermedios. La perpetuación del uso desmesurado de la medicina a distancia al que ha conducido la pandemia, como curso extremo que es, producirá daño significativo en los valores a preservar en la relación clínica si no deliberamos sobre ello.

La medicina y la ética comparten la deliberación como método³. El método deliberativo requiere acercamiento personal para la obtención de información y relación cercana en la comunicación y puesta en práctica de las decisiones. La forma en que la práctica clínica ha realizado la recogida de datos, anamnesis, inspección, palpación,



percusión, auscultación, ha requerido presencia y relación personal. Sin negar que los avances técnico-científicos pueden sustituir algunos de estos métodos y han mejorado las respuestas que la medicina puede dar a las necesidades de las personas, no se debe olvidar el papel como guía que la relación personal directa sigue teniendo. Intercambiar miradas, por encima de las mascarillas, sigue siendo esencial. Este texto pretende simplemente hacer una llamada a evitar lo que a algún compañero hemos oído mencionar como *teletención*, refiriéndose a crear como hábito, y no como excepción o herramienta, una medicina a distancia. Blanco et al² hablan de que la incapacidad para identificar problemas éticos en la práctica cotidiana se ha denominado «ceguera axiológica», y supone uno de los principales escollos que se ha de vencer en la formación ética de los profesionales. Una bioética de faro, frente a las éticas de “práctico portuario”, que ilumina sin prescribir, puede ayudar en estas situaciones. Al igual que no se diagnostica lo que no se conoce o aquello en que no se piensa, estemos atentos a la identificación de problemas clínicos (por ejemplo, retrasos diagnósticos o sobrevaloración de los datos frente a la clínica: “las pruebas complementarias deben seguir siendo complementarias”) y éticos, como siempre estrechamente vinculados, en el proceso urgente de instauración de la telemedicina en que la crisis sanitaria nos ha sumergido. Podemos realizar un tratamiento impersonal de la enfermedad, pero es ineludible que sea personal el cuidado de la persona enferma. La respuesta compasiva, en el sentido de aquella que responde a la percepción del sufrimiento ajeno generando una acción para tratar de disminuirlo, requiere relación personal.

No se trata de minusvalorar la necesidad de una regulación deontológica y legal, una seguridad jurídica es necesaria, de la telemedicina, pero debería originarse esencialmente de saber si lo que se hace en esa distancia responde a las necesidades de la persona atendida preservando seguridad, confidencialidad, autonomía y sin pérdida de oportunidades por dificultades en el acceso y la utilización del medio empleado¹. Ni el miedo, comprensible pero modificable, ni el entusiasmo tecnológico deben ser los motores que impulsen el desarrollo de la telemedicina. Como el resto de nuestra actividad deberá estar precedido de la pregunta de si la atención así realizada puede provocar daño (buena práctica clínica) y si su realización es segura para el paciente. Y respetando el principio bioético de justicia, no discriminando, teniendo en cuenta las limitaciones tecnológicas de la población atendida y no olvidando la patología no urgente o la desplazada por la atención prioritaria a la Covid. Y sin necesidad de que nadie se convierta en héroe, siendo proporcional la respuesta presencial a la adaptación que tendremos que ir haciendo de mecanismos de seguridad para terceros, incluidos los profesionales. Y, por supuesto, una vez cumplidos los principios de la ética de la indicación, atender a la ética de la elección, al proceso comunicativo de consentimiento informado. Por tanto, preguntándonos si los procedimientos permiten la planificación de la asistencia compartida con las personas enfermas y cuidadores, caminando hacia esa medicina compasiva, medicina del cuidado.

Esto nos recuerda también la necesidad de implicarnos en solucionar la falta de acompañamiento en la enfermedad, y no sólo en la cercanía del fallecimiento, que ha condicionado la crisis⁴. No puede perpetuarse la vivencia en soledad que se generó en medio de las dificultades organizativas y falta de medidas de protección del inicio de la crisis. La vulnerabilidad aumentada por el proceso de enfermedad es preciso que tenga un apoyo en los cuidados, también físicos, pero principalmente emocionales y espirituales, por parte de las personas que conforman la relación vital cotidiana de las personas enfermas.



La interacción humana presencial es también necesaria para conformar el “ser” médico, que es mucho más que adquirir conocimientos y habilidades⁵. El núcleo de la formación de nuevos profesionales sanitarios, y nuevos especialistas sanitarios, está en la atención presencial.

En resumen, dos orientaciones, dos faros que iluminen el desarrollo práctico y la regulación de la telemedicina para contribuir a que sea un verdadero progreso y no un camino sin retorno a una medicina distante. Si estas referencias no se cumplen, no debería mantenerse la telemedicina como medio de atención en esas circunstancias:

- Que su aplicación se justifique por proporcionar una respuesta suficiente a las necesidades de las personas y no a otros intereses y que el paciente participe en ella no obligado sino convencido.
- Que el punto de partida sea la deliberación sobre las características esenciales de la relación clínica que se deben seguir manteniendo. Aquí la medicina interna no puede eludir su participación nuclear ni en la definición de qué es lo esencial a preservar en estas nuevas relaciones clínicas ni en la exigencia a los responsables de la organización sanitaria para que no eludan su responsabilidad en proporcionar los recursos, humanos y materiales, para que los distintos niveles asistenciales (esencialmente atención primaria) y especialidades puedan también mantener la atención presencial como prioritaria incluso en situaciones de crisis. **Este es el objetivo esencial de la bioética: preservar los valores, lo que hemos acordado profesionales y ciudadanos como valioso y merecedor de respeto, a pesar de las dificultades.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Garrido J.A. La bioética cotidiana, el internista y el nuevo principio de beneficencia. *Galicia Clin.* 2016; 77 (1): 14-16
2. Blanco Portillo A, García-Caballero R, Real de Asúa D, Herreros B. ¿Cuáles son los conflictos éticos más frecuentes para los internistas españoles? *Rev Clin Esp.* 2021;221:393-399.
3. Gracia D. para el Proyecto de Bioética para Clínicos del Instituto de Bioética de la Fundación de Ciencias de la Salud. La deliberación moral: el método de la ética clínica. *Med Clin (Barc).* 2001;117:18-23.
4. Wakam GK, Montgomery JR, Biesterveld BE, Brown CS. Not dying alone—modern compassionate care in the Covid-19 pandemic. *N Engl J Med.* 2020;382:e88.
5. Millán J. COVID-19 por SARS-Cov2 también ha afectado a la Educación Médica. *Educ Med.* 2020;21(4):261-264.

Mola hidatiforme completa invasiva: una causa poco común de hipertiroidismo

Invasive complete hydatidiform mole: a rare cause of hyperthyroidism

Sara Correira, Gustavo Rocha, Maria Joao Oliveira

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, Portugal

ABSTRACT

Hydatidiform mole (HM) is a form of gestational trophoblastic disease, which can be classified as complete or partial and is characterized by high levels of human chorionic gonadotropin (HCG). Hyperthyroidism results from the effect of β -hCG on TSH receptors.

Clinical case: A 53-year-old multiparous woman, with no relevant history, was admitted to the Gynaecology Emergency Department with a clinic presentation of hypogastralgia and hyperemesis gravidarum with 1 month of evolution and symptoms of hyperthyroidism. The investigation showed a distended uterus with echogenic material with a thickness of 81 mm at filled by uterine cavity. β -hCG > 10000mIU / mL. She was admitted for suction curettage, and the resulting sample was compatible with HM.

The additional analytical study showed primary hyperthyroidism and negative thyroid autoimmunity. Thyroid ultrasound was unaltered. The patient started therapy with metibazol and propranolol, showing clinical and analytical improvement.

She also underwent, total abdominal hysterectomy and bilateral annexectomy with general anaesthesia, without complications. Chest x-ray without changes. Through histological analysis it was determined that the diagnosis was that of an invasive complete HM.

Sixteen weeks after surgery, she presented β -hCG <2mIU / mL and normal thyroid function. The patient is still being monitored in the Gynaecology outpatient consultation.

Thyroid function should be included in the laboratory analysis of HM. Removing the source of β -hCG allows the resolution of hyperthyroidism. However, due to the risk of thyroid storm, it is crucial to control the thyroid function before performing the surgical procedure. Given the possibility of persistence of trophoblastic tissue, it is essential to maintain regular follow-up with β -hCG assays.

INTRODUCTION

Gestational trophoblastic disease (GTD) is a rare entity that encompasses several forms characterized by abnormal proliferation of trophoblastic tissue^{1,2}, presenting distinct invasion mechanisms.²

The hydatidiform mole (HM) is the most frequent form of GTD, and can be classified as complete or partial.^{1,2} These entities differ in terms of morphological (macroscopic) aspects, histopathology and karyotype.^{1,2}

Given the risk of complete HM evolving into malignant forms (invasive mole or choriocarcinoma) in about 20% of cases^{2,3}, this is considered a pre-malignant condition, so removal of the products of conception is the standard of care as soon as the diagnosis is established.^{2,4} Patients may experience pelvic pain, hyperemesis gravidarum and vaginal bleeding.^{2,3}

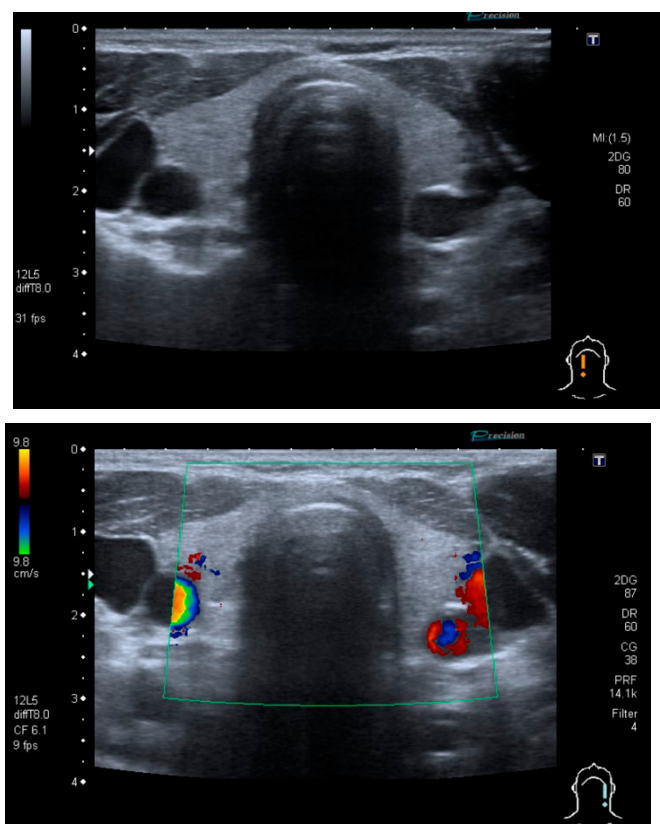
The tumour cells of the hydatidiform mole produce very high concentrations of human chorionic gonadotropin (hCG) which, due to the structural similarity with TSH, lead to thyroid hyperfunction. Although hCG is a weak thyrotropic agonist, in very high concentrations, as well as in the presence of molecular variants in molar pregnancy, it contributes to the increase of its thyrotropic activity.⁵

CLINICAL CASE

A 53-year-old caucasian, multiparous (2G2P) woman with a history of breast cysts and depressive disorder, was admitted to the Gynaecology Emergency Department due to complaints of hypogastralgia and hyperemesis gravidarum with 1 month of evolution, aggravated in the previous week. She still had regular menstrual cycles and did not use a contraceptive method. She was on 150 mg / day of venlafaxine.

She also presented fine distal tremor, sinus tachycardia and blood pressure of 130/70 mmHg. She denied recent weight loss. The thyroid was palpable and painless. She did not present exophthalmos.

Figure 1 and 2. Ultrasound and doppler flow of the thyroid.



The gynaecological examination showed hardened hypogastric swelling and blood loss through the external cervical os.

A pelvic ultrasound showed a distended uterus with echogenic material with a thickness of 81 mm that filled the uterine cavity. The

Table 2. Evolution of the thyroid hormones and B-hCG since the diagnosis of hydatidiform mole and after its removal.

| | On diagnosis | Day 6 | Day 11 | Day 3 after removal | 5 weeks later | 9 weeks later | 11 weeks later | 15 weeks later | 16 weeks later |
|--------------------------------|--------------|-------|--------|---------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| TSH (N: 0,27-4,20 μ UI/mL) | 0,01 | | | | | 2,26 | | | 2,17 |
| Free T4 (N: 0,93-1,70 ng/dL) | 2,26 | 1,13 | 0,86 | 0,86 | | 0,95 | | | |
| Free T3 (N: 2,57-4,43 pg/mL) | 4,85 | 2,8 | 2,19 | 1,54 | | 3,08 | | | |
| β -HCG (N:0-2 mUI/mL) | >10000 | 80998 | 29290 | 5023 | 201,2 | 59,4 | 7,8 | <2 | <2 |

β -hCG measured was > 10000mIU/mL. A suction curettage was performed, and the resulting sample was compatible with HM.

After the procedure, the thyroid function was measured with the following values: TSH 0.01 μ UI / mL, free T4 2.26 ng/dL and free T3 4.85 pg/mL, which confirmed the presence of hyperthyroidism. Hemoglobin 10g/dL. Platelets, ionogram, renal function, transaminases and normal coagulation study. Negative anti-thyroid and anti-TSH receptor antibodies.

The thyroid ultrasound revealed a homogeneous gland, of preserved dimensions, without nodules and normal Doppler flow (Figure 1 and 2).

She started therapy with metibazol 30 mg / day and propranolol 60 mg / day with progressive improvement of the symptoms of hyperthyroidism and normalization of the free T4 and T3 fractions in six days (Table 2), allowing for surgical intervention. The electrocardiogram and chest x-ray showed no changes.

She underwent total abdominal hysterectomy and bilateral adnexectomy under general anaesthesia, which was uneventful.

On the 3rd postoperative day, the β -hCG levels dropped to 5023mIU / mL (Table 2). The doses of propranolol and metibazol were gradually reduced and discontinued when discharged. Through histological analysis it was determined that the diagnosis was invasive complete HM. The ovaries showed no changes.

Sixteen weeks after surgery, she presented β -hCG <2 mUI / mL (Table 2) and normal thyroid function (Table 2). The patient is clinically well, and is also being followed up in the Gynaecology outpatient consultation.

DISCUSSION

The aforementioned patient had a typical clinical presentation of hydatidiform mole, with pelvic pain and hyperemesis gravidarum, simultaneously developing thyroid dysfunction, due to the high level of β -hCG. Tisne et al. reported the first similar case in literature in 1955⁶.

Hyperthyroidism is, however, an exception nowadays⁶. The widespread use of ultrasound usually allows an earlier diagnosis, which avoids the development of large moles, which are associated with high levels of β -hCG and frequently originate hyperthyroidism^{3,6}.

In this case, given the hyperthyroidism and the risk of thyrotoxic crisis during the surgical procedure^{1,7}, the patient started taking metibazol. Synthesis antithyroid drugs - Metibazol and propylthiouracil - are the first-line drugs in the treatment of hyperthyroidism^{5,7}. In high doses they allow the normalization of the free fractions of thyroid hormones in a short period of time. TSH will remain reduced for a period of time, so it should not be dosed again within 6 to 8 weeks. Beta-blockers also prove to be very useful as an adjunctive therapy in controlling the symptoms of hypermetabolism (palpitations, anxiety), with propranolol, usually being the beta-blocker of choice, because in addition to its beneficial effects on the cardiovascular system, it has the ability to inhibit the peripheral conversion of thyroid hormones⁷. However, the removal of the mole proves to be essential^{2,6}.

In the case of women who do not wish future pregnancies, like our patient, total hysterectomy and bilateral annexectomy is the most appropriate procedure^{2,5}. A histopathological analysis was essential to obtain a diagnosis of the form of GTD, regardless of echographic findings^{1,3}.

MHC is the result of the fertilization of an egg without an active nucleus with a sperm, which means that every gene is of paternal origin (uniparental disomy). Thus, 90% have a 46, XX karyotype and the remaining 10%, 46, XY^{1,3}. Histologically, MHC is characterized by the absence of an embryo, pronounced trophoblast proliferation and a higher frequency of atypias¹. The lymphovascular invasion of the myometrium depicted allows the classification of the invasive form, which is rare when it is the case of a partial mole⁸.

In the case we are presenting, pulmonary metastases were excluded with a chest x-ray. After the surgery, circulating levels of β -hCG persistently decreased until they reached normal values, which seems to support the hypothesis that the mole is apparently confined to the uterine cavity. The need to undergo chemotherapy remains controversial in these situations^{2,3}, and has not been applied in this case. In contrast, in malignant forms, circulating levels of β -hCG tend to rise or stabilize at abnormal values³.

The risk of recurrence of gestational trophoblastic neoplasia is established in about 3% of the cases in the first year of follow-up⁸. Given the diagnosis of invasive MHC and the possibility of persistence of trophoblastic tissue, it is essential to maintain regular follow-up with measurements of the levels of β -hCG¹.

CONCLUSION

Thyroid function should be included in the laboratory evaluation of HM. Removing the source of β -hCG allows the resolution of hyperthyroidism. However, due to the risk of thyrotoxic crisis, it is crucial to control the thyroid function before performing any surgical procedures. Given the possibility of persistence of trophoblastic tissue, it is essential to maintain regular follow-up with β -hCG assays.

REFERENCES

- Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009 Feb 31(2): 94-101.
- Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. F1000 Faculty Rev. 2019 Apr 10; 428 (8):1-8.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA et al. Gestational Trophoblastic Disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 2013 Sep 1;24(6):39-50.
- Godinho AB, Martins Diana, Araújo C, et al. Grávida Gemelar com uma Mola Hidatiforme Completa e um Co-Gêmeo Viável. Acta Med Port. 2014 Jan-Feb;27(1):135-137
- Kaulfers AM and Bhowmick SK. Molar Pregnancy Causing Thyrotoxicosis in a Teenage Girl With Type 1 Diabetes Mellitus. Global Pediatric Health. 2015 Mar 1;2: 1-3.
- Shalini Bhat and Jelena Maletkovic. A Hydatidiform Mole Can Cause Severe Gestational Hyperthyroidism. Clin Thyroidol. 2013 Dec, 25 (12):298-300.
- Almeida CE, Curi EF, Almeida CR, et al. Thyrotoxic Crisis Associated with Gestational Trophoblastic Disease. Rev Bras Anesthesiol. 2011 Sept-Oct, 61(5): 604-609.
- Moraes FR, Ribeiro TA. Uso de radioterapia na neoplasia trofoblástica gestacional. Revista de Patologia do Tocantins. 2018 Dec 9, 5(4): 47-50.

Anemia hemolítica autoinmune inducida por fármacos, como efecto adverso a vacuna frente a COVID-19, descripción de 1 caso y revisión de la bibliografía

Drug-induced autoimmune hemolytic anemia, as an adverse effect to a vaccine against COVID-19, description of 1 case and review of the literature

Alejandra Canoa Rico¹, Antonio García Ferreiro¹, Samuel Roriguez Zorilla², Angel Martínez González¹

¹Hospital Ribera Poviisa, Vigo. ²Universidad de Santiago de Compostela

RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) inducida por fármacos es un trastorno hematológico en cual se produce una destrucción inmunitaria de los glóbulos rojos por anticuerpos. Los agentes más asociados son antibióticos y algunos quimioterápicos, pero también se han comunicado casos asociados con diferentes vacunas, incluido tras las vacunas frente a la COVID 19. Presentamos un caso de AHA cuyo probable desencadenante fue la vacuna COVID 19 Vaxzevria.

Palabras clave: Anemia hemolítica autoinmune, Vacuna covid-19, Vaxzevria

ABSTRACT

Drug-induced autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a hematological disorder in which an immune destruction of red blood cells by antibodies occurs. Frequent agents that produce this disorder are antibiotics and chemotherapeutic agents; cases associated with different vaccines have been reported, including COVID-19 vaccines. We report a AHA probably induced by the COVID-19 Vaxzevria vaccine.

Keywords: Autoimmune hemolytic anemia, Covid-19 vaccine, Vaxzevria

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) inducida por fármacos es un trastorno hematológico en el cual se produce una destrucción inmunitaria de los glóbulos rojos generalmente mediada por anticuerpos. En la mayoría de los casos, los eritrocitos unidos a anticuerpos son fagocitados por macrófagos reticuloendoteliales en el bazo y/o hígado, lo que produce una hemólisis extravascular. Los fármacos más asociados a este proceso son algunos antibióticos (cefalosporinas o penicilinas), AINES y agentes quimioterápicos^{1,2}. La presentación típica de AHA inducida por medicamentos suele ser un proceso agudo producido en las siguientes horas o días tras la administración del fármaco. No existe evidencia de una asociación causal entre vacunas y la anemia hemolítica autoinmune, aunque sí se han reportado casos de AHA tras la administración de ciertas vacunas^{3,4}.

Desde el inicio de la vacunación para SARS-CoV2 se han ido registrando casos con diferentes efectos adversos. Entre los que han tenido mayor repercusión se encuentra la trombosis trombopéncainmune^{5,6}. Hasta el momento, se han reportado varios casos de anemia hemolítica autoinmune relacionada con la vacunación^{7,8}, que resumimos en la tabla 1.

Se han encontrado anticuerpos dirigidos contra la membrana eritrocitaria en la infección por SARS-CoV-2 y existen estudios que describen la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y la anemia hemolítica autoinmune⁹.

Presentamos el 1º caso de anemia hemolítica autoinmune con antecedente de vacunación para COVID-19 con la vacuna vaxzevria como posible evento desencadenante.

CASO 1

Varón de 63 años como único antecedente de interés destaca ser fumador de 1 paquete/día desde los 44 años.

Acude a Urgencias por cuadro de 2 semanas de evolución de as-tenia progresiva, ictericia, orina anaranjada, pérdida de apetito y

Tabla 1

| Variables | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 |
|---------------------------------------|---|----------------------------------|---|
| Sexo | Varón | Varón | Varón |
| Edad al diagnóstico (años) | 63 | 88 | 84 |
| Tipo de vacuna Covid-19 | Vaxzevria | Cominarty | Cominarty |
| 1º 2º dosis vacuna Covid-19 | 1º dosis | 2º dosis | 1º dosis |
| Relación temporal con vacuna Covid-19 | 4 días después | 2 días después | 19 días después |
| Signos/síntomas clínicos | Ictericia Coluria Astenia Anorexia Pérdida ponderal | Ictericia Coluria Insomnio | Ansiedad Vértigo Anorexia Ictericia Coluria Dolor torácico. Palpitaciones |
| Estudio inmunológico | IgG positivo C3 d negativo | IgG positivo C3 d positivo | IgG positivo C3 d negativo |

pérdida ponderal (5 kgs aproximadamente). Cuatro días antes del inicio de los síntomas recibió la primera dosis de Vaxzevria. En las pruebas complementarias realizadas al ingreso destacó una anemia hemolítica autoinmune (Hb 6.2 g/dL, LDH 485 U/L, Bilirrubina total 4.56 mg/dL (Bilirrubina indirecta 3.27 mg/dL), test de COOMBS ++++) con reticulocitos disminuidos (0.2%) y perfil férrico alterado

(hierro y ferritina elevados, transferrina disminuida). Ingresó para estudio donde se completaron estudios analíticos presentando una proteína C reactiva elevada (2.9 mg/dL) y una IgG e IgM disminuidas; el resto de los resultados fueron anodinos (leucocitos, creatinina, enzimas hepáticas, ácido fólico, vitamina B12, ANAs, complemento, IgG, proteinograma, Mantoux, serologías de Parvovirus, VHB, VHC y VIH negativos). Se realizó una TC toraco-abdomino-pélvica que descartó la presencia de un proceso tumoral asociado.

Se inició tratamiento con corticoterapia a dosis altas (1 mg/Kg/día), Rituximab semanal (4 dosis) e inmunoglobulinas IV con respuesta favorable. Actualmente tiene cifras de Hb en torno a 15 g/dL. El diagnóstico fue de anemia hemolítica autoinmune probablemente secundaria a vacuna Vaxzevria.

CONCLUSIONES

Las vacunas frente a la COVID 19 han demostrado su eficacia y seguridad en la prevención de la enfermedad, así como en la reducción de la morbimortalidad¹⁰⁻¹². En comparación con los beneficios, son mínimos los efectos adversos descritos, pero deben ser tenidos en cuenta de cara a un diagnóstico acertado que disminuya la morbimortalidad de estos.

Aunque la mayoría de las anemias hemolíticas autoinmunes acaban siendo catalogadas como idiopáticas, el hecho de que el virus SARS-CoV-2 se haya asociado con AHA1 hacen pensar que en este caso el proceso podría tener relación con la vacunación recibida 4 días antes, por lo que consideramos que debería de ser incluida en ficha técnica.

FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFIA

1. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Haematol*. 2011;154(5):644-653.
2. Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia—a new paradigm. *Transfusion*. 2007;47(4):697-702.
3. Shizuma T. Autoimmune hemolytic anemia following influenza virus infection or administration of influenza vaccine. *J Blood Disorders Transf*. 2014;5(3):1000200.
4. Montagnani S, Tuccori M, Lombardo G, Testi A, Mantarro S, Ruggiero E, et al. Autoimmune hemolytic anemia following MF59-adjuvanted influenza vaccine administration: a report of two cases. *Ann Pharmacother*. 2011;45(1):e8.
5. Marcucci R, Marietta M. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia: the elusive link between thrombosis and adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccines. *Internal and Emergency Medicine*. 2021:1-7.
6. Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021;138(4):350-353.
7. Brito S, Ferreira N, Mateus S, Bernardo M, Pinto B, Lourenço A, et al. A Case of Autoimmune Hemolytic Anemia Following COVID-19 Messenger Ribonucleic Acid Vaccination. *Cureus*. 2021;13(5).
8. Murdych TM. A case of severe autoimmune hemolytic anemia after a receipt of a first dose of SARS-CoV-2 vaccine. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021;10.1111/ijlh.13653.
9. Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, Mohammed-Rahim OM, Alanazi AG, Aldhuwayhi NA, et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol*. 2021;100(1):37-43.
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615.
11. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416.
12. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *TheLancet*. 2021;397(10269):99-111.

Bacteriemia por *Raoultella planticola*: descripción de un caso y revisión de la literatura

Raoultella planticola bacteraemia: a case report and review of the literature

Sílvia Pacheco de Sousa¹, Ana Filipa Teixeira Ferreira¹, Maria Margarida Luís², Mari Mesquita³

¹Interna de Formação Geral, Serviço de Medicina Interna. ²Assistente Hospitalar, Serviço de Medicina Interna. ³Assistente Hospitalar Graduada Sénior, Diretora de Serviço, Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Portugal

ABSTRACT

Raoultella planticola (*R. planticola*) is an anaerobic gram-negative bacillus implicated in urinary, intra-abdominal, skin and soft tissue infections, pneumonia and bacteraemia. We depict here the clinical case of a 74-year-old woman, medicated lifelong with phenytoin, with bacteraemia caused by *R. planticola*, successfully treated with ceftriaxone. To date, a comprehensive literature review, revealed 52 published clinical cases (between 2007-2019), thirteen of which due to bacteraemia.

Keywords: *Raoultella planticola*, bacteraemia.

RESUMEN

Raoultella planticola (*R. planticola*) es un bacilo anaerobio Gram negativo implicado en infecciones de partes blandas, urinarias, intra-abdominales, neumonías y episodios de bacteriemia. Presentamos el caso de una mujer de 74 años, tratada con fenitoína de forma crónica, con bacteriemia por *R. planticola* tratada de forma exitosa con ceftriaxona. Hasta la fecha, tras realizar una revisión de la literatura, se han descrito 52 casos entre 2007 y 2019, trece de los cuales presentaron bacteriemia.

Palabras clave: *Raoultella planticola*, bacteriemia.

INTRODUCTION

Raoultella planticola (*R. planticola*) is an immobile, encapsulated, anaerobic gram-negative bacillus, belonging to the *Enterobacteriaceae* family, genus *Klebsiella*¹⁻³. Increasingly recognized as a clinically significant entity, *R. planticola* is often implicated in urinary, intra-abdominal, skin and soft tissue infections, as well as pneumonia and bacteraemia⁴⁻⁶. In this article we describe another case of *R. planticola* bacteraemia.

CASE REPORT

We report a case of a 74-year-old fragile woman with low functional status (Katz 2/6), with known comorbidities of dementia, epilepsy (chronically medicated with phenytoin), obesity, hypertension, dyslipidemia, colonic diverticular disease and a previous history of alcohol abuse (accordingly to family, abstinent for 7 years). Patient was admitted to the emergency department due to generalized tonic-clonic seizures, witnessed by her family, during mealtime. The patient presented signs of respiratory distress and depressed level of consciousness (Glasgow coma scale 8) but hemodynamically stable and afebrile. A fragment of meat was identified in the oropharynx and removed. Patient evaluation performed at admission revealed: chest X-ray with a heterogeneous hypotransparency in the right lower lobe and cranial computed tomography with no signs of acute vascular lesions or space-occupying lesions. Laboratory tests revealed increased inflammatory parameters, signs rhabdomyolysis, acute kidney injury (AKI) (serum creatinine 1.91 mg/dL), and infra-therapeutic levels of phenytoin. Arterial blood gas showed hypoxemic respiratory failure. Thus, patient was admitted in the Internal Medicine ward under the assumption of diagnosis of pneumonitis/aspiration pneumonia. Prior to initiation of empirical antimicrobial therapy with amoxicillin/clavulanate, blood cultures were obtained. The first days after hospitalization, patient was febrile and presented a slight degree of prostration, with no focal neurological deficits. No cardiac murmurs, palpable adenomegalies, organomegaly or masses, as well as changes in the integument were identified. AKI progressed to a maximum creatinine value of 6.63 mg/dL and gradually resolved to previous values. On the fifth day of hospitalization, blood cultures were positive for gram-negative bacillus, and antibiotic therapy was escalated to piperacillin/tazobactam.

One day later, *R. planticola* was isolated in one of the blood cultures, resistant to ampicillin and sensitive to gentamicin, amoxicillin/clavulanate, cefuroxime sodium and clotrimazole. In this context, antimicrobial therapy was adapted to ceftriaxone, during the next 7 days. Follow-up blood cultures persisted sterile. Echocardiography was requested, which excluded vegetations, destructive lesions and abscess formation. Complete blood count and clinical chemistry showed normocytic and normochromic anemia with stable hemoglobin (10 g/dL) paired with iron and B12 deficiencies, promptly treated (no blood loss documented); serum proteinogram showed no relevant deviations, no hypercalcemia, normal thyroid-stimulating hormone, non-reactive serologies for human immunodeficiency virus and hepatitis B and C, non-reactive VDRL, normal angiotensin converting enzyme, a negative summary autoimmune panel with increased immunoglobulin (Ig) A and IgG (508 and 1753 mg/dL, respectively) and increased erythrocyte sedimentation rate (97 mm/h). *Mycobacterium tuberculosis* infection was excluded. Chest, abdomen and pelvis computed tomography found signs of recent pulmonary thromboembolism at the level of the left upper and lower lobar branch, right interlobar branch and right segmental branches of the lower lobe, associated with signs of thrombosis of the portal vein, in a context of slightly lobulated contours enlarged liver. Anti-coagulant treatment with apixaban was decided.

Progressive clinical improvement was observed during hospitalization, registering a full recovery at discharge.

LITERATURE REVIEW AND DISCUSSION

R. planticola, previously known as *Klebsiella planticola* and *Klebsiella trevisanii*, is a bacterium found in water and soil. Despite of its increasing clinical relevance, it remains a rare cause of infection in humans¹⁻³.

It is thought to have a virulence capacity similar to that of *Klebsiella pneumoniae*⁷, presenting with lipopolysaccharides, fimbriae, toxins and biofilm formation⁸, and it is estimated that approximately 9 to 18% of humans are colonized by *R. planticola*⁴.

Most cases of infection are associated with significant comorbidities, invasive procedures or previous trauma⁹, but the main

Correspondencia: silvia_sousa16@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Pacheco de Sousa S, Teixeira Ferreira AF, Luís MM, Mesquita M. Bacteriemia por *Raoultella planticola*: descripción de un caso y revisión de la literatura. *Gaceta Clin* 2021; 82-4: 220 - 225

Recibido: 11/8/20; Aceptado: 3/3/21 // <https://doi.org/10.22546/63/2359>

| Author | Year | Clinical manifestation | Culture site | Risk factors | Age/Gender | Treatment | Outcome |
|---------------------------------------|------|---------------------------|------------------|---|------------------------------------|--|--|
| Pacilli, M.; Nataraja R.M. | 2019 | Peritonitis | Peritoneal fluid | Meckel diverticulum | 8 years/ Female | Trimethoprim-sulfamethoxazole (10 days) | Stable at 6 months of follow-up |
| Branco, J. C. et al | 2019 | Peritonitis | Peritoneal fluid | Alcoholic liver cirrhosis, diabetes mellitus (DM) | 76 years/ Male | Ceftriaxone (7 days) | Deceased |
| Harmon, S.L; Nadeem I. | 2019 | Cystitis | Urine | Transplant, DM | 40 years/ Female | Amoxicillin/clavulanate (5 days) | 3 month following treatment new RP infection |
| Fager, C.; Yurteri-Kaplan, L | 2019 | Cystitis | Urine | Postoperative, peripheral neuropathy | 50 years/ Female | Nitrofurantoin | Stable at 1 month of follow-up |
| AlSweed A. et al | 2018 | Endocarditis | Blood | Gastroesophageal reflux disease (GERD), hiatus hernia, methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) | 4 years/Male | Initially vancomycin + ceftazidime. After antimicrobial susceptibility testing ceftriaxone + gentamicin | ? |
| Al-Sawaf, O. et al | 2019 | Cellulitis | Blood | Cancer | 38 years/ Male | Piperacillin/tazobactam (12 days) | ? |
| Fager C.; Yurteri-Kaplan L. | 2018 | Cystitis | Urine | Lupus treated with methotrexate, postoperative | 50 years/ Female | Nitrofurantoin | Stable at 1 month of follow-up |
| Gonzales Zamora, J.A. et al | 2018 | Bacteremia | Blood | Burns | 85 years/ Female | Initially Cefepime. After antimicrobial susceptibility testing ceftazidime/avibactam + polymyxin (15 days) | ? |
| Mehmood H. et al | 2018 | Pyelonephritis | Urine | Immunoglobulin A nephropathy | 65 years/ Male | During hospitalization ceftriaxone (3 days). After discharge ciprofloxacin (4 days) | Stable at 2 weeks of follow-up |
| Yumoto, T. et al | 2018 | Bacteremia | Blood | Burns | 79 years/ Male | Initially piperacillin/tazobactam (9 days), then Meropenem (3 days) | Deceased |
| Naganathan, G.; Amin, N.K. | 2018 | Necrotizing appendicitis | Blood | Colitis, GERD, proton-pump inhibitor (PPI), asthma, postoperative | 63 years/ Female | Initially ceftriaxone (1 day). Then amoxicillin/clavulanate (14 days) | Stable at 5 weeks of follow-up |
| Yamamoto, S. et al | 2018 | Bacteremia | Blood | Cancer | 81 years/ Male | Initially ampicillin 3 days. After antimicrobial susceptibility testing, ceftriaxone (11 days) | ? |
| Atici, S. et al | 2018 | Bacteremia | Blood | Pre-term newborn | Newborn with 28 weeks of gestation | Initially netilmicin, then piperacillin/tazobactam | Deceased |
| Kalaria, S.S. et al | 2017 | Skin infection | Pus | Trauma (animal bite), PPI | 73 years/ Female | Levofloxacin | Stable at 4 months of follow-up |
| Casarsa, C., Mearrelli, F., Biolo, G. | 2017 | Bacteremia | Blood | Sjögren syndrome, cancer, post endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) | 55 years/ Female | Ceftriaxone (14 days) | ? |
| Yoshida, N.; Tsuchida, Y. | 2017 | Palmar atheroma infection | Pus | Cancer | 74 years/ Male | Initially ceftriaxone (4 days), then levofloxacin (21 days) | ? |

| Author | Year | Clinical manifestation | Culture site | Risk factors | Age/Gender | Treatment | Outcome |
|--|------|----------------------------------|------------------|--|---------------------|---|----------------------------------|
| Povlow, M.R.; Carrizosa, J.; Jones, A. | 2017 | Bacteremia | Blood | Alcoholic liver cirrhosis, seafood consumption | 66 years/ Male | Initially piperacillin/tazobactam. After antimicrobial susceptibility testing, ceftriaxone | ? |
| Subedi, R. et al | 2017 | Bacteremia | Blood | DM, hypertension, dyslipidemia | 63 years/ Male | Piperacillin/tazobactam for 6 weeks + levofloxacin for 2 weeks | Stable |
| UlKent, S.C. et al | 2017 | Cholecystitis | Pus | No relevant medical history | 71 years/ Female | Ampicillin (10 days) | Stable at 3 months of follow-up |
| Howell, C.; Fakhoury, J. | 2017 | Cystitis | Urine | Neonatal hyperbilirubinemia | 2 months/ Female | Initially ceftriaxone (1 dose), then cefalexin (10 days) | ? |
| Westerveld, D. et al | 2017 | Pneumonia | Sputum | Cancer | 36 years/ Female | Initially ceftriaxone, after exacerbation piperacillin/tazobactam | ? |
| Bardellini, E. et al | 2017 | Mucositis | Pus | Cancer | 16 years/ Male | Amikacin + Ceftazidime (8 days) | Stable at 12 months of follow-up |
| Adjodah, C. et al | 2017 | Cardiac device implantation site | Pus | Rheumatoid arthritis treated with methotrexate | 79 years/ Male | Initially oxacillin. After antimicrobial susceptibility testing ciprofloxacin (15 days) | Stable at 5 years of follow-up |
| Bonnet, E. et al | 2017 | Joint infection | Synovial fluid | Arthroscopy | 46 years/ Male | Initially vancomycin. After antimicrobial susceptibility testing amoxicillin/clavulanate (8 days) + levofloxacin (4 weeks) | Stable at 18 months of follow-up |
| Skelton W.P. 4th; Taylor, Z.; Hsu, J. | 2017 | Pyelonephritis | Urine | Cancer | 73 years/ Female | Initially cefalexin. After antimicrobial susceptibility testing nitrofurantoin (7 days) | ? |
| Merino, R. E.; Rebolledo O.S; Miquel, P.J. | 2017 | Pancreatitis Cholangitis | Blood | Rheumatic valvulopathy | 55 years/ Female | Piperacillin/tazobactam | ? |
| Tugcu, M. et al | 2017 | Pyelonephritis | Urine | Urodynamic study, peritoneal dialysis (PD) | 57 years/ Male | Ceftriaxone (7 days) | Stable at 1 month of follow-up |
| Pan, Z. et al | 2017 | Pneumonia | Sputum | Peritonitis, perforated duodenal ulcer | 74 years/ Male | Initially piperacillin/tazobactam. After exacerbation levofloxacin + tigecycline (7 days) | Stable at 2 weeks of follow-up |
| Sia, C.S. et al | 2016 | Peritonitis | Peritoneal fluid | Human immunodeficiency virus (CD4 122), chronic kidney disease (CKD) | 56 years/ Female | Initially ceftazidime + gentamicin (6 days). After exacerbation ceftriaxone (15 days) | ? |
| De Campos, F.P; Guimarães, T.B.; Lovisol, S.M. | 2016 | Pancreatic pseudocyst | Peritoneal fluid | CKD, chronic pancreatitis | 52 years/ Male | ? | Deceased |
| Sitaula, S. et al | 2016 | Hepatic abscess | Pus | DM, benign prostatic hyperplasia (BPH) | 62 years/ Male | Initially piperacillin/tazobactam. After antimicrobial susceptibility testing ceftriaxone (15 days) + ciprofloxacin (28 days) | Stable at 2 months of follow-up |

| Author | Year | Clinical manifestation | Culture site | Risk factors | Age/Gender | Treatment | Outcome |
|---|------|------------------------|------------------|---|---------------------|--|---------------------------------|
| Gian, J.; Cunha, B.A. | 2016 | Prostatitis | Urine | BPH, post transurethral resection of the prostate | 53 years/ Male | Fosfomycin (3 months) | Stable at 3 months of follow-up |
| Tugcu M., et al. | 2016 | Pyelonephritis | Urine | PD, DM, urodynamic study | 57 years/ Male | Ceftriaxone (7 days) | Stable at 1 month of follow-up |
| Cho, Y.J. et al | 2016 | Pneumonia | Sputum | Smoking | 58 years/ Male | Initially levofloxacin + piperacillin/tazobactam (7 days). After antimicrobial susceptibility testing, piperacillin/tazobactam (4 weeks) | Stable at 3 weeks of follow-up |
| Vassalo, J. et al | 2016 | Conjunctivitis | Pus | No relevant medical history | 88 years/ Female | Initially topical gentamicin (8 days). After exacerbation topical ciprofloxacin (3 weeks) | ? |
| Vassalo, J. et al | 2016 | Conjunctivitis | Pus | ? | 71 years/ Male | Topical gentamicin | ? |
| Vassalo, J. et al | 2016 | Conjunctivitis | Pus | ? | 15 years/ Female | ? | ? |
| Vassalo, J. et al | 2016 | Conjunctivitis | Pus | Postoperative | 69 years/ Female | ? | Recurrent conjunctivitis |
| Yoon, J.H. et al | 2015 | Cystitis | Urine | Cancer | 16 months/ Male | Initially cefotaxime + ampicillin (6 days), then cefpodoxime (4 days) | Stable at 2 years of follow-up |
| Kim, S.W. et al | 2015 | Peritonitis | Peritoneal fluid | PD | 65 years/ Male | Initially cefazoline + ceftazidime (6 days). After antimicrobial susceptibility testing, ciprofloxacin + ceftazidime (17 days) | Stable at 5 months of follow-up |
| Gangcuangco, L.M.; Saul, Z.K. | 2015 | Cystitis | Urine | Dementia | 92 years/ Female | Ceftriaxone (7 days) | ? |
| González-González, L. et al | 2015 | Bacteremia | Blood | DM | 82 years/ Female | Initially ceftriaxone. After antimicrobial susceptibility testing, ciprofloxacin | ? |
| Xu, M. et al | 2015 | Pneumonia | Sputum | Cancer | 60 years/ Male | Tigecycline + levofloxacin | Deceased |
| Lam, P.W.; Salit, I.E. | 2014 | Bacteremia | Blood | Cancer, PPI, seafood consumption | 56 years/ Female | Initially ceftriaxone + metronidazole. After antimicrobial susceptibility testing, ceftriaxone (3 days) + ciprofloxacin (7 days) | ? |
| Ershadi, A. et al | 2014 | Cholecystitis | Biliary fluid | Alcoholic liver cirrhosis, DM | 49 years/ Male | Initially piperacillin/tazobactam + vancomycin. Then tigecycline (14 days) | ? |
| Zuberbuhler, B.; Abedin, A.; Roudsari, A. | 2014 | Conjunctivitis | Pus | ? | 58 years/ Female | Topical chloramphenicol | Stable at 2 weeks of follow-up |
| Koukoulalki, M. et al | 2014 | Prostatitis | Urine | Transplant | 67 years/ Male | Ciprofloxacin (4 weeks) | Stable at 6 months of follow-up |

| Author | Year | Clinical manifestation | Culture site | Risk factors | Age/Gender | Treatment | Outcome |
|--|------|------------------------|------------------|--|---------------------|--|---------------------------------|
| Salmaggi, C. et al | 2014 | Bacteremia | Blood | Chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, cancer | 70 years/ Male | Initially ciprofloxacin + metronidazole. After antimicrobial susceptibility testing, ciprofloxacin (2 weeks) | Stable at 19 days of follow-up |
| Puerta-Fernandez, S. et al | 2013 | Bacteremia | Blood | Pituitary adenoma (treated with radiotherapy), BPH, fish consumption | 63 years/ Male | Initially piperacillin/tazobactam. After antimicrobial susceptibility testing, cefotaxime (10 days) | ? |
| Olson, D.S. et al | 2013 | Pyelonephritis | Urine | Coronary disease, heart failure, CKD | 89 years/ Male | Initially ceftriaxone. After antimicrobial susceptibility testing, ciprofloxacin (14 days) | ? |
| Hu, A.Y. et al | 2012 | Bacteremia | Blood | Cancer, Post-ERCP | 59 years/ Male | Piperacillin/tazobactam (14 days) | ? |
| Teo, I. et al | 2012 | Cholecystitis | Biliary fluid | Celiac disease, irritable bowel syndrome, PPI | 62 years/ Female | Amoxicillin/clavulanate (7 days) | Stable at 3 months of follow-up |
| Kim, S. H. et al | 2012 | Necrotizing fasciitis | Pus | Heart disease, DM, trauma | 66 years/ Male | Initially cefazolin + clindamycin. After antimicrobial susceptibility testing, ceftriaxone | Stable at 4 weeks of follow-up |
| Yokota, K. et al | 2012 | Bacteremia | Blood | Cancer | 65 years/ Male | Initially cefoperazone, then meropenem + piperacillin/tazobactam (9 days) | ? |
| O'Connell, K.; Kelly, J.; Nirriain, U. | 2010 | Cellulitis | Pus | Trauma | 30 years/ Male | Initially benzylpenicillin + flucloxacillin + clindamycin. After antimicrobial susceptibility testing, ciprofloxacin added (2 weeks) | ? |
| Alves, M.S.; Riley, L. W.; Moreira, B.M. | 2007 | Pancreatitis | Peritoneal fluid | Alcohol use disorder | 45 years/ Male | Initially ciprofloxacin + metronidazole. Then imipenem + amikacin (15 days) | ? |

DM – Diabetes mellitus; GERD - Gastroesophageal reflux disease; MRSA - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PPI - Proton-pump inhibitor; ERCP - Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; PD - Peritoneal dialysis; CKD - Chronic kidney disease; BPH - Benign prostatic hyperplasia

underlying risk factor is cancer¹. Due to the rare occurrence of *R. planticola* infection in humans, most of the risk factors for this infection are largely deduced from published clinical cases. Immunosuppression, the use of proton pump inhibitors, comorbidities, exposure to soil or aquatic contaminants, invasive procedures, and seafood consumption (due to the ability to convert histidine to histamine) are thought to contribute to infection by *R. planticola*^{3, 10-12}. In addition, the most common primary sites of infection appear to be the biliary and urinary tracts¹. *R. planticola* is generally sensitive to third generation cephalosporins, aminoglycosides, fluoroquinolones and carbapenems, but extensive resistance has been described, most commonly to ampicillin³ and piperacillin/tazobactam, with some cases of resistance to carbapenems and β -lactamases of broad spectrum reported^{7,13}.

A comprehensive review of the literature identified 52 clinical cases published from 2007 to 2019 due to *R. planticola* infection in humans, selecting only case reports with full text (Table 1): four

cases of pneumonia, one of endocarditis, twelve cases of urinary infection (six of cystitis, four of pyelonephritis and two of prostatitis), thirteen cases of intra-abdominal infection (one of cholangitis, three of cholecystitis, four of peritonitis, two of pancreatitis, one of appendicitis, one liver abscess and one pancreatic pseudocyst), two cases of skin and soft tissue infection (one due to necrotizing fasciitis and two due to cellulitis), thirteen cases of bacteraemia, four cases of conjunctivitis, one case of mucositis, one case of joint infection and one case of infection of the implantation site of a medical device. Within the 52 cases described, five patients died due to infectious complications, two of whom were diagnosed with *R. planticola* bacteraemia.

Only six of the documented cases occurred in patients under the age of 18, with the average age of the reported cases being approximately 60 years and a higher prevalence in males. Approximately 60% of the patients had some degree of immunosuppression due to the underlying disease or treatments, increasing their susceptibility to

opportunistic *R. planticola* infection. In five of the described cases, the risk factor for *R. planticola* infection seemed to be chronic use of PPI.

The majority of reported cases concern urinary tract infections, intra-abdominal infections and bacteraemia, with the number of the latter increasing in recent years. Our case adds another case of bacteraemia to those reported. As mentioned in the literature, the existence of comorbidities can contribute and facilitate infection by *R. planticola*. Our patient had several cardiovascular disease risk factors, chronic liver disease and was under phenytoin treatment, which can be linked to leukopenia, agranulocytosis and granulocytopenia. Regarding the alcohol withdrawal reported in our clinical case, chronic alcohol consumption can also play a capital role, due to cytokines imbalance and bone marrow shock, in increasing the susceptibility to infections, like *R. planticola* infection¹⁴. As far as we know, our patient had no consumption of shellfish or direct exposure to water or soil contaminants.

CONCLUSIONS

Due to the increasing prevalence and clinical relevance of *R. planticola*, an infection with this pathogen should be considered in patients with immunosuppression, subjected to invasive procedures, with chronic use of PPI, trauma or recent seafood consumption.

Currently, *R. planticola* remains largely susceptible to many antibiotics, but resistance to ampicillin, piperacillin/tazobactam and more recently carbapenems has been reported¹¹. The antibiotic sensitivity test should be carried out in all cases to adequate the antibiotic therapy and decrease the likelihood of drug resistance.

CONFLICTO DE INTERESES

The author declares that there is no conflict of interest in this work.

FINANCIACIÓN

The author declares that there were no external sources of study for the performance of this article.

ASPECTOS ÉTICOS

The author declares that no data that allows identification of the patient appears in this article.

REFERENCES

- Casarsa, C., Mearelli, F., Biolo, G. Severe Sepsis Due to Raoultella Planticola. American Journal of Infectious Disease. 2017;13(1):1-2.
- González-González L.; Álvarez-Otero, J.; Ferreira, J. L. L.; Aguado, J. F. Colangitis y bacteriemia por Raoultella planticola. Med Clin (Barc). 2015;144(5):231-232.
- Tug 'cu M.; Ruhi, C.; Gokce, A. M.; Kara, M.; Aksarav, S. A case of urinary tract infection caused by Raoultella planticola after a urodynamic study. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2017;21(2):196-198.
- Ershadi, A.; Weiss, E.; Verduzco, E.; Chia, D.; Sadigh, M. Emerging pathogen: a case and review of Raoultella planticola. Infection. 2014;42(6):1043-6.
- Ganguangco, L. M.; Saul, Z. K. A novel case of Raoultella planticola urinary tract infection in a female: comment on 'Nosocomial pneumonia caused by carbapenem-resistant Raoultella planticola: a case report and literature review'. Infection. 2015;43(5):621-2.
- Xu, M.; Xie, W.; Fu, Y.; Zhou, H.; Zhou, J. Nosocomial pneumonia caused by carbapenem-resistant Raoultella planticola: a case report and literature review. Infection. 2015;43(2):245-8.
- Demiray, T.; Koroglu, M.; Ozbek, A.; Altindis, M. A rare cause of infection, Raoultella planticola: emerging threat and new reservoir for carbapenem resistance. Infection. 2016;44(6):713-717.
- Al-Sawaf, O.; Garcia-Borreha, J.; J Vhreschild, J.; Thelen, P.; Fätkenheuer, G.; Shimabukuro-Vornhagen, A. et al. Pelvic cellulitis by Raoultella planticola in a neutropenic patient. J Infect Chemother. 2019;25(4):298-301.
- González-González L.; Álvarez-Otero, J.; Ferreira, J. L. L.; Aguado, J. F. Colangitis y bacteriemia por Raoultella planticola. Med Clin (Barc). 2015;144(5):231-232.
- Mehmood, H.; Pervin, N.; Ul Haq, M. I.; Kamal, K. R.; Marwat, A.; Khan, M. A Rare Case of Raoultella planticola Urinary Tract Infection in a Patient With Immunoglobulin A Nephropathy. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. 2018 Jun.6:1-3. eCollection Jan-Dec 2018.
- Subedi, R.; Dean, R.; Li, W.; Dhamoon, A. A novel case of Raoultella planticola osteomyelitis and epidural abscess. BMJ Case Rep. 2017 Jul 13;2017:bcr2017220329.
- Westerveld, D.; Hussain, J.; Aljaafareh, A.; Ataya, A. A rare case of Raoultella planticola pneumonia: an emerging pathogen. Respir Med Case Rep. 2017 Mar;21:69-70. eCollection 2017.
- Cho, Y. J.; Jung, E. J.; Seong, J. S.; Woo, Y. M.; Jeong, B. J.; Kang, Y. M. et al. A case of pneumonia caused by Raoultella planticola. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2016;79(1):42-5.
- Povlow, M. R.; Carrizosa, J.; Jones, A. Raoultella planticola: Bacteriemia and sepsis in a patient with cirrhosis. Cureus. 2017;9(7):e1508.

Dermatomiositis paraneoplásica: a propósito de dos casos.

Paraneoplastic dermatomyositis: report of two cases

Pedrosa Fraga C¹, Taboada Rivas S², García Trincado B¹, Piñeiro Fernández JC¹

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo. SERGAS. ² Centro de salud de Xermade, Lugo. SERGAS

RESUMEN:

La dermatomiositis es una miopatía inflamatoria con una incidencia de 0.5-1 caso por 100.000 habitantes. Se caracteriza por lesiones cutáneas típicas y debilidad muscular, aunque ocasionalmente podemos encontrar formas amiopáticas. La asociación con malignidad ha sido ampliamente descrita en la literatura, habiéndose detectado tumores hasta en un tercio de los casos. La presencia del anticuerpo anti-TIF-1-gamma presenta tasas más altas de neoplasia comparada con otras formas sin este anticuerpo, lo que obliga a realizar un despistaje tumoral. A continuación, presentamos 2 casos de dermatomiositis asociada a anticuerpo TIF-1-gamma asociadas a malignidad.

ABSTRACT

Dermatomyositis is an inflammatory myopathy with an incidence of 0.5-1 case per 100,000 inhabitants. It is characterized by hallmark cutaneous findings and muscle weakness, although we can occasionally find amyopathic forms. The association with malignancy has been widely described in the literature, as tumors have been detected in up to a third of the cases. The presence of the anti-TIF-1-gamma antibody presents higher rates of neoplasia compared to other forms without this antibody, so it is mandatory to do a tumor screening. Next, we present 2 cases of TIF-1-gamma antibody-associated dermatomyositis associated with malignancy.

Keywords: Adult Type Inflammatory Myopathies; Dermatomyositis; Paraneoplastic Syndromes; TIF1gamma protein, human.

INTRODUCCIÓN

La dermatomiositis es una enfermedad autoinmune sistémica que se engloba dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas. Es una entidad bien diferenciada dentro de este grupo, ya que presenta unas lesiones cutáneas y unos hallazgos histológicos musculares característicos. Aunque en su mayor parte se asocia a miopatía, existen formas amiopáticas o hipomiopáticas. Se considera una enfermedad multisistémica donde, además de la afectación cutánea y muscular, podemos encontrar afectación pulmonar, cardíaca, articular o digestiva. Su incidencia es de 5-10 casos por 1 millón de habitantes y año, existiendo un predominio de mujeres¹. Estudios epidemiológicos han demostrado un riesgo incrementado de neoplasia en estos pacientes, detectándose hasta en un tercio de los casos¹. A continuación, presentamos dos casos de dermatomiositis paraneoplásica asociadas a autoanticuerpos anti-TIF1-gamma con diferentes espectros clínicos de la enfermedad.

CASO CLÍNICO 1

Varón de 65 años, exfumador e hipertenso, a tratamiento con olmesartán/amlodipino/hidroclorotiazida. Acudió a urgencias por mialgias generalizadas y debilidad progresiva de cintura pélvica-escapular de un mes de evolución. Presentaba lesiones cutáneas pruriginosas (abdomen inferior, nalgas, escote y párpados) y refería dolor epigástrico (cólico, leve, postprandial y autolimitado), de un año de evolución, asociado a anorexia. En la exploración física destacaban las lesiones cutáneas [eritemato-violáceas en nalgas, escote (signo de la V, Imagen 1) y párpados (eritema heliotropo)] y la exploración neurológica (fuerza 4/5 para la supraelevación-abducción de hombros y 3/5 para la abducción-aducción de la cadera). El resto era normal. En el análisis inicial destacaban una creatina-fosfoquinasa (CPK) de 8088 U/L y una aldolasa de 57.8 U/L. Ante la sospecha clínica de dermatomiositis se solicitaron: un estudio de autoinmunidad, detectándose anticuerpos antinucleares (ANA) 1/320 patrón moteado, con anti-Ro 52 y anti-TIF1-gamma positivos; y un electromiograma, que mostraba signos de miopatía en cintura pélvica y escapular. Además, se realizó un despistaje de neoplasia con una tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica y una gastroscopia, siendo diagnosticado de una

neoplasia gástrica cuya biopsia fue compatible con un adenocarcinoma de patrón mixto con afectación metastásica ganglionar.

En cuanto al tratamiento de la dermatomiositis, el paciente fue tratado con prednisona a dosis de 0.5 mg/kg con muy buena respuesta inicial, pero a los 10 días presentó un deterioro muscular grave, por lo que se iniciaron inmunoglobulinas y bolus de 250 mg de metilprednisolona durante 3 días. El paciente fue trasladado a Oncología para iniciar quimioterapia, donde finalmente falleció tras un mes de ingreso.

CASO CLÍNICO 2

Mujer de 45 años con hipotiroidismo primario autoinmune a tratamiento con levotiroxina 50 mcg. Remitida a nuestra consulta por edema y eritema palpebral pruriginoso y fotosensible de 5 meses de evolución, refractario a antihistamínicos y glucocorticoides (tópico y sistémicos -prednisona 30 mg/día-). Refería xerostomía, xerofalmia y fenómeno de Raynaud bilateral en el 5º dedo de ambas manos. No refería debilidad muscular ni otra clínica acompañante a la anamnesis dirigida. En la exploración física destacaban el eritema y edema difusos peri-palpebrales (Imagen 2), que se extendían hacia la región malar bilateral, y una placa violácea, ligeramente infiltrada, en la cara externa de ambos muslos (Imagen 3). El resto de la exploración era normal. Fue valorada por alergología, que descartó un edema angioneurótico (C1q inhibidor negativo), y por dermatología, que realizó biopsias del muslo izquierdo y el eritema palpebral, resultando ambas compatibles con una dermatomiositis. Se completó el estudio analítico objetivándose ANA 1/640 patrón moteado, con anti-Ro52 y anti-TIF1-gamma positivos, el resto fue normal. Se solicitaron unas pruebas de función respiratoria, mamografía, ecocardiograma y TAC toraco-abdomino-pélvica, que fueron normales. Se realizó también una exploración ginecológica, donde se demostró una formación morular y metaplasia tubárica (lesiones premalignas), por lo que se decidió realizar una histerectomía total con salpinguectomía bilateral y conservación de ovarios.

Fue diagnosticada de una dermatomiositis amiopática con manifestación preneoplásica asociada, iniciándose bolus de metilprednisolona de 125 mg (transición a prednisona oral en pauta descendente

hasta 2.5 mg/día de mantenimiento), hidroxicloroquina 200 mg/día y metotrexato (máximo de 12.5 mg/semana), con muy buena evolución y resolución de las lesiones cutáneas a los 6 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

La dermatomiositis es una enfermedad multisistémica que requiere un alto grado de sospecha y un seguimiento estrecho, por su riesgo de gravedad en asociación a neoplasias² y pudiendo formar parte de síndromes *overlap* con otras enfermedades autoinmunes. Exponemos dos casos clínicos que representan la complejidad de esta enfermedad, con una evolución, tratamiento y pronóstico diferentes, ambos asociados a neoplasias y uno de ellos probablemente a otra enfermedad autoinmune.

La dermatomiositis tiene un amplio espectro clínico. Aunque en la mayoría de los pacientes existe debilidad muscular, existen formas hipomiopáticas o amiopáticas (caso 2). En las formas miopáticas la afectación característica es de la musculatura proximal, con debilidad de cinturas (caso 1)³. Presentan lesiones cutáneas características, la mayoría de ellas con un componente de fotosensibilidad que les confiere una localización típica. Existen dos lesiones patognomónicas: las pápulas de Gottron (erupción simétrica, descamativa e infiltrada de predominio en la superficie extensora de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas) y el eritema heliotropo (lesiones eritematosas en ambos párpados superiores que se suelen acompañar de edema palpebral), este último presente en ambos casos³. Otras lesiones características son el signo de la V (eritema en la parte superior y anterior del tórax), el signo del chal (eritema en la región cervical baja), y menos frecuente, el signo de las pistolerías (eritema violáceo en cara lateral de muslos), como en el caso 2.

Las formas amiopáticas no suelen caracterizarse por un anticuerpo específico, pero pueden presentar varios anticuerpos clásicos de la enfermedad que van a ser más determinantes en el pronóstico que el propio hecho de tratarse de una forma amiopática⁴. Las lesiones cutáneas son las mismas que en las formas miopáticas.

A nivel analítico es frecuente observar elevación de enzimas musculares, siendo la CPK la más sensible⁵. Refleja la existencia de lesión muscular y ayuda al diagnóstico diferencial con otros trastornos que cursan con atrofia muscular. Se estima que suele estar elevada unas 10 veces sobre su valor normal (39-308 U/L de referencia en nuestro hospital), como en el caso 1. Sin embargo, en dermatomiositis amiopáticas o en fases iniciales cuando solo existen lesiones cutáneas, la CPK puede ser normal (caso 2). Otras enzimas que podemos encontrar elevadas son la ALT, AST, LDH, aldolasa, o mioglobina⁶.

Otro estudio diagnóstico es la electromiografía, aunque los hallazgos tienen baja sensibilidad y especificidad en relación con otros trastornos neuromusculares. Frecuentemente se observan actividad espontánea aumentada, fibrilaciones, ondas positivas, descargas miotónicas o complejos de descargas repetitivas⁶.

La alta prevalencia (entre un 60-80%) de anticuerpos frente a antígenos intracelulares muestra el trasfondo autoinmune de esta enfermedad. El perfil de anticuerpos va a orientarnos a la afectación sistémica predominante⁷. Mientras que la presencia de anticuerpos antisintetasa (anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12) va a dar lugar a un síndrome clínico con afectación articular, pulmonar y muscular, el anticuerpo anti-MDA5 se asocia con neumopatías intersticiales rápidamente progresivas y formas amiopáticas⁷. En

Fig.1. Vista del escote



Fig.2. Eritema heliotropo



Fig.3. Signo de la pistolerías



cuanto a los casos que nos ocupan, nuestros pacientes presentaban el anticuerpo anti-TIF1-gamma, el cual confiere mayor riesgo de neoplasia al diagnóstico de la miopatía y durante los primeros 3-5 años⁷. La proporción de pacientes con neoplasia en las series publicadas se encuentra entre el 15-30%, por lo que debemos realizar una búsqueda activa de cáncer, siendo los más frecuentemente detectados los tumores ginecológicos (mama, ovario), pulmón y colo-rectal. La evaluación debe iniciarse con una buena historia clínica y exploración física en busca de signos que puedan orientar el cribado. En caso de no encontrarlos, debe completarse el estudio con una TAC toraco-abdomino-pélvica, exploración ginecológica en mujeres y valorar estudios endoscópicos⁷. Si fueran normales, debería valorarse la realización de un FDG-PET/TC. De no encontrar ningún hallazgo patológico, debe realizarse un seguimiento exhaustivo, clínico y de imagen, cada 6-12 meses durante los primeros 3-5 años, pudiendo espaciar más los controles a partir del 3º año del diagnóstico, ya que desde ese momento el riesgo neoplásico disminuye considerablemente⁷.

En ambos casos llama la atención la presencia del anticuerpo anti-Ro52, no descrito previamente en dermatomiositis paraneoplásicas, pero sí en alguna serie de dermatomiositis asociadas a antiMDA5⁸ y dermatomiositis con Síndrome de Sjögren secundario⁹, que concuerda con la paciente 2.

La biopsia muscular es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico^{5,10}. Habitualmente se objetiva un infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos CD4+, células B y macrófagos, fundamentalmente en zonas perivasculares y en la periferia del fascículo muscular³. El hallazgo más específico es la atrofia perifascicular por fenómenos de microisquemia^{5,6}.

Aunque la biopsia es la prueba más específica para el diagnóstico, puede no ser necesaria en pacientes con lesiones cutáneas características o datos clínicos y serológicos compatibles¹⁰. En otros casos, sin embargo, es preciso incluso repetir la biopsia muscular si existen dudas diagnósticas o se observa refractariedad al tratamiento⁶.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con todo proceso que curse con debilidad muscular y elevación de enzimas musculares. Entre ellos, destacan las miopatías por fármacos, enfermedades neurológicas, distrofias musculares, trastornos metabólicos y enfermedades endocrinológicas⁶.

En cuanto al tratamiento, está descrito, aunque no de forma constante, un curso paralelo entre la evolución de la neoplasia y la dermatomiositis, mejorando la segunda al tratar la primera. No obstante, además del tratamiento activo de la neoplasia, se debe iniciar tratamiento inmunosupresor y corticoides, reservando las inmunoglobulinas para casos refractarios con gran afectación muscular y/o disfagia (caso 1).

CONCLUSIÓN

La dermatomiositis es una enfermedad autoinmune sistémica con un gran espectro clínico, pudiendo encontrar tanto formas miopáticas como amiopáticas. Presenta unas lesiones cutáneas características que ayudan al diagnóstico. Los diferentes autoanticuerpos detectados nos ayudan a orientar los estudios complementarios a realizar según los órganos más probablemente afectados. Cabe destacar la importancia del anticuerpo TIF1 gamma por su asociación con neoplasias hasta en un 30% de los pacientes, por lo que su presencia nos obliga a realizar un estudio intensivo para descartar malignidad. Este aumento del riesgo disminuye progresivamente a medida que nos alejamos del momento del diagnóstico, pero es preciso una vigilancia estrecha durante los primeros 3-5 años. El tratamiento va a requerir el uso de inmunosupresores combinado con corticoides e inmunoglobulinas en casos de gran afectación muscular y/o disfagia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Martínez MA, Labrador-Horrillo M, Pinal-Fernández I, Grau-Junyent JM, Juárez C. Inflammatory myopathy: diagnosis and clinical course, specific clinical scenarios and new complementary tools. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015 Jun;11(6):737-47.
2. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg*. 2017 Mar/Apr;21(2):131-136.
3. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1734-47.
4. Bailey EE, Fiorentino DF. Amyopathic dermatomyositis: definitions, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep* 2014 Dec;16(12):465. doi: 10.1007/s11926-014-0465-0
5. Ramos-E-Silva M, Lima Pinto AP, Pirmez R, Cuzzi T, Carneiro S. Dermatomyositis-Part 2: Diagnosis, Association With Malignancy, and Treatment. *Skinmed*. 2016 Oct 1;14(5):354-358.
6. Ghirardello A, Doria A. New insights in myositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Nov;30(6):614-622.
7. Nakashima R. Clinical significance of myositis-specific autoantibodies. *Immunol Med*. 2018 Sep;41(3):103-112.
8. Huang CT, Chen YC, Lin C, Hsiao YC, Sheu LF, Tu MC. A case of dermatomyositis with secondary Sjögren's Syndrome-diagnosis with follow-up study of technetium-99m pyrophosphate scintigraphy. *Acta Neurol Taiwan*. 2013 Dec;22(4):162-8.
9. Chen F, Zuo Y, Li S, Shi J, Wang G, Shu X. Clinical characteristics of dermatomyositis patients with isolated anti-Ro-52 antibody associated rapid progressive interstitial lung disease: Data from the largest single Chinese center. *Respir Med*. 2019 Aug;155:127-132.
10. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al; International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1955-1964.

Tuberculosis pulmonar presentada como neumotórax masivo

Pulmonary tuberculosis disguised as a massive pneumothorax

Marta Rebocho Alves¹, Tânia Araújo Ferreira¹

¹Centro Hospitalar Universitário do Porto

ABSTRACT

Pulmonary tuberculosis is an indolent disease that may rarely be fatal. Extensive destruction of pulmonary parenchyma is rarely seen nowadays. This image shows a large tuberculosis cavitation that mimics massive a pneumothorax.

Keywords: tuberculosis, pneumothorax, chest tubes, neoplasms, emergency medicine.

Palabras clave: tuberculosis, neumotórax, tubo torácico, neoplasia, medicina de emergencias.

A 47-year-old woman was admitted to the emergency department with asthenia, anorexia, weight loss, night sweats, purulent cough for several months, and aggravating dyspnoea and chest pain in the previous week. Five years before she was advised to undergo thyroidectomy due to a suspicious nodule which she refused and abandoned all follow-up. She presented extremely undernourished, with severe hypoxemic respiratory failure but was otherwise stable. Initial chest X-ray (figure 1) showed a left lung infiltrate and an apparent total right lung pneumothorax. Due to haemodynamic stability pneumothorax was not immediately approached and was better accessed with a CT-scan (figure 2). It showed a right large pneumothorax (yellow arrow) with slight mediastinal deviation; large cavitation in almost all superior right lobe (white arrow) with thick walls, gas and liquid inside (green arrow); smaller lower lobe cavitation, one of which in continuity with the pneumothorax; collapse of the right lung; left lung with tree-in-bud pattern consolidations (orange arrows); and a large suspicious nodule with contrast enhancement on the thyroid gland. These findings, associated with the patient's complaints, rose the suspicion of pulmonary tuberculosis with cavitation, and a chest tube was not placed given the aetiology of the pneumothorax. Despite organ support and anti-tuberculosis drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol), she developed septic shock, refractory respiratory failure and died within less than 48 hours of treatment. She was HIV negative and had normal HbA1c. *Koch bacillus* was isolated on sputum posthumously (Lowenstein culture). Whereas active pulmonary tuberculosis and disseminated tuberculosis are associated with HIV seropositivity and immunosuppressive therapy,^{1,2} cavitation is mainly associated with diabetes, old-age and cancer, mostly haematological and head/neck cancer, as in this case.^{3,4} Furthermore, tuberculosis associated pneumothorax has a worse prognosis.⁵ We emphasize the importance of clarifying the aetiology of a pneumothorax, since its management may depend on it, and mainly when its apparent extent does not fit the clinical picture. In this case a chest tube based on the initial X-ray image could have aggravated her status by inducing upper lobe cavitation rupture and worsening the pre-existent pneumothorax.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés por parte de los autores de este trabajo.

FINANCIACIÓN

No ha existido financiación externa de ningún tipo para llevar a cabo el presente trabajo.

ASPECTOS ÉTICOS

Se ha solicitado consentimiento informado explícito a los pacientes participantes en el presente trabajo.

Figure 1. Postero-anterior chest X-ray.

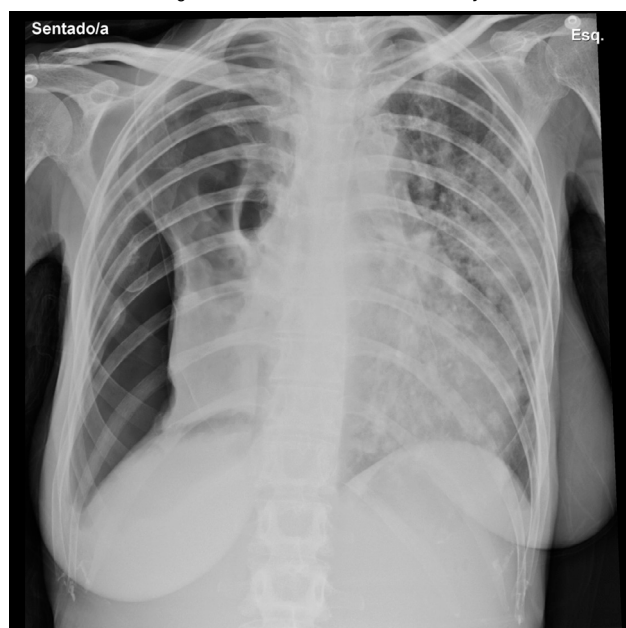
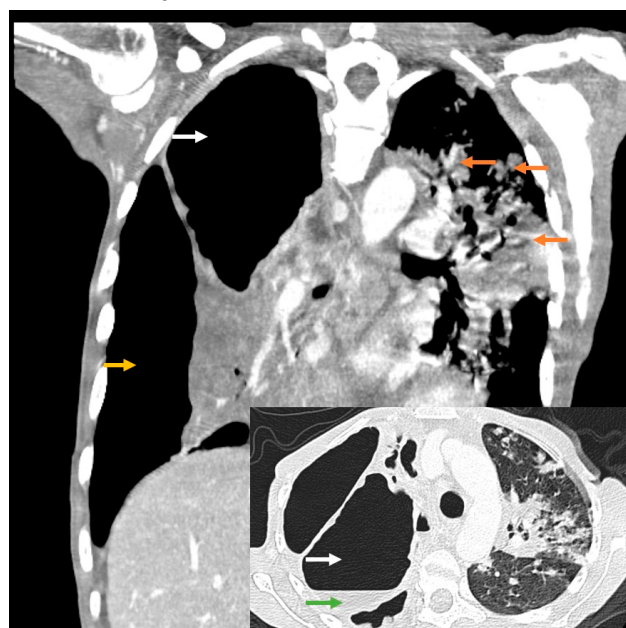


Figure 2. CT scan coronal and axial views.



BIBLIOGRAFÍA

1. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(2):80-90. doi:10.1038/nrmicro.2017.128
2. Alende-Castro V, Macía-Rodríguez C, Páez-Guillán E, García-Villafranca A. Miliary pattern, a classic pulmonary finding of tuberculosis disease. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.* 2020;20:100179. doi:10.1016/j.jctube.2020.100179
3. Urbanowski ME, Ordonez AA, Ruiz-Bedoya CA, Jain SK, Bishai WR. Cavitory tuberculosis: the gateway of disease transmission. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020;20(6):e117-e128. doi:10.1016/S1473-3099(20)30148-1
4. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2006;42(11):1592-1595. doi:10.1086/503917
5. Shamaei M, Tabarsi P, Pojhan S, et al. Tuberculosis-Associated Secondary Pneumothorax: A Retrospective Study of 53 Patients. *Respiratory Care.* 2011;56(3):298-302. doi:10.4187/respcare.00695

Osteomielitis por *Paracoccidioides brasiliensis* en España. A propósito de un caso

Paracoccidioides brasiliensis osteomyelitis: A case report

Picallo Lombardía P¹, Vázquez Seoane D³, Pereiro Sánchez M¹, Sastre Moral JL¹, Díaz López MD²

¹Servicio de Hematología y hemoterapia. ²Servicio de Medicina Interna, Unidad de infecciosas. ³Servicio de Traumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

RESUMEN

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad micótica causada por hongos termo-dismórficos del género *Paracoccidioides*. Típicamente endémica de países como Brasil, Colombia, y otros países de América del sur, su prevalencia varía según la zona, siendo prácticamente exclusiva de dichos países. Puede crecer tanto en forma de levadura como micelas, ocasionando infecciones generalmente asintomáticas, localizadas típicamente en mucosas y tracto respiratorio superior. Presentamos el caso de una paciente inmunodeprimida con diagnóstico de osteomielitis por dicho patógeno.

Palabras clave: osteomielitis, linfoma, infección, *Paracoccidioides*.

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis is a mycotic disease caused by thermo-dismorphic fungi, from *Paracoccidioides* family. Usually endemic from countries such as Brazil, Colombia and another south America countries; its prevalence oscillates depending on the area, being almost exclusive of these countries. It can grow like yeast, also like micelle, causing usually asymptomatic infections at mucosae and upper respiratory tract. We present a case of an immunosuppressed patient, diagnosed of osteomyelitis by this pathogen.

Keywords: osteomyelitis, lymphoma, infection, *Paracoccidioides*.

CASO CLÍNICO

Mujer de 29 años, procedente de Medellín, Colombia. Residente en España desde hace tres años, sin viajes a su país natal desde entonces. Diagnosticada de Linfoma de células de Hodgkin en 2018, tipo esclerosis nodular. Inmunosupresión severa conocida, secundaria a múltiples líneas de tratamiento quimioterápico recibidas desde el diagnóstico por recaída de la enfermedad.

La paciente acude a la consulta de Hematología por dolor en tobillo izquierdo de 48 horas de evolución, que limitaba la deambulación. Fue derivada a urgencias desde consulta, donde fue dada de alta a domicilio con inmovilización de la extremidad y tratamiento anti-álgico, tras la realización de pruebas complementarias que fueron normales.

A los 3 días consultó nuevamente por dolor intenso en articulación afectada a pesar de analgesia pautada. Se comentó el caso con el Servicio de Traumatología, que solicitó radiografías en carga y resonancia magnética (RMN) del tobillo.

La RMN describía una osteomielitis del peroné distal izquierdo con afectación metafisaria y epifisaria. Rotura de la cortical lateral, con masa asociada de partes blandas, alcanzando el maléolo. Edema reactivo que se extiende hacia la diáfisis. Datos de miositis asociada en la región distal de los músculos peroneos y la región distal del flexor del primer dedo. Tenosinovitis de los peroneos en el nivel inframaleolar (*Imagen 1*).

Ante la sospecha de osteomielitis, y dados los antecedentes de la paciente, se inició el trámite para un ingreso de forma programada, de manera consensuada con Traumatología, para realización de limpieza quirúrgica en dos tiempos.

Se realizó la intervención programada, con extracción de cultivos de la zona afectada, así como muestra de tejido óseo para Anatomía Patológica. La paciente inició tratamiento antibiótico con

Ceftazidima 2g/8h durante 14 días y Linezolid 600mg/12h hasta completar 4 semanas.

Los resultados de todas las muestras microbiológicas fueron negativos. En la muestra enviada a Anatomía patológica se observaba tejido con hemorragia e inflamación necrotizante/abscesificante, compatible con absceso de tejidos blandos.

La paciente es dada de alta a domicilio con curas semanales por parte del servicio de Traumatología, y con el mismo tratamiento antibiótico realizado en el ingreso (Ceftazidima 2g/8h hasta completar 14 días + Linezolid 600mg/12h hasta completar las cuatro semanas) según las recomendaciones del servicio de Infecciosas.

Fig. 1. RMN Tobillo izquierdo



Se cita en la consulta de Hematología para revisión, en espera de ingreso programado para una limpieza en segundo tiempo como se había acordado.

A los diez días de la intervención, antes de la fecha prevista del segundo ingreso, acudió nuevamente al servicio de Urgencias por dolor en la zona afectada, fiebre termometrada en domicilio de hasta 38.5°C y supuración por la zona de la herida quirúrgica. Ingresó a cargo de Traumatología para una limpieza quirúrgica en un segundo tiempo. A la exploración, presentaba dolor a la flexo-extensión del pie izquierdo. Fuerza y sensibilidad conservadas. Herida quirúrgica con supuración blanquecina, y datos activos de infección; edema y calor local. El resto de la exploración física era normal. La analítica presentaba una proteína C reactiva (PCR) de 11.0 mg/dL (Valores normales 0.1-0.5), una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 108 mmHg (Valores normales 0.0-15.0). El resto de los parámetros se encontraban dentro de la normalidad.

Se mantuvo la pauta antibiótica que ya se había pautado para domicilio, dado que aún no había sido finalizada, de manera consensuada con el servicio de Infecciosas: Linezolid 600mg/12h, según las recomendaciones del servicio de Infecciosas, hasta completar las 4 semanas de tratamiento, así como la Ceftriaxona 2g/8h a completar 14 días.

Durante este ingreso, el resultado del cultivo del material quirúrgico fue positivo para *Paracoccidioides brasiliensis*. De manera consensuada con el servicio de Enfermedades infecciosas, se mantiene la antibioterapia por la inmunosupresión basal de la paciente, y se inicia terapia dirigida con Amfotericina B Liposomal 3mg/Kg/24h.

Se observó una mejoría significativa de la zona de la herida con la cobertura antifúngica con Amfotericina B, con la que cumplió 14 días de tratamiento. Una vez completada también la pauta de antibioterapia, fue dada de alta a domicilio, con colocación de PICCO (Terapia de presión negativa con dispositivo portátil) para drenaje por parte de Traumatología, así como curas semanales, y tratamiento antifúngico con Itraconazol 200mg/24h, hasta completar 12 meses.

De esta manera, estamos ante un caso de osteomielitis por *Paracoccidioides brasiliensis* en una paciente gravemente inmunodeprimida, debido a su neoplasia hematológica de base.

DISCUSIÓN

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad micótica causada por hongos termo-dismórficos del género *Paracoccidioides*. Con un crecimiento levaduriforme a 37°C, o como micelas en tejidos mamíferos, se engloban dentro de la familia de *Ajellomycetaceae*^{1,2}.

Esta familia engloba otros patógenos conocidos, tales como *Histoplasma capsulatum*. Hasta 2006, *P. brasiliensis* era reconocido como el único microorganismo perteneciente a este género, y a su vez, endémico en América latina¹. Hoy en día existen dos microorganismos bien reconocidos: *P. brasiliensis* y *P. lutzii*, endémicos en toda la zona de América Central y del Sur³.

Actualmente, hasta tres especies están reconocidas (S1, S2, S3). Mientras que las dos primeras especies son típicas en la mayoría de países de América del Sur, la especie S3 se restringe mayormente al territorio de Colombia^{4,5}.

La infección por *P. brasiliensis* suele cursar de manera asintomática, aunque se difunde por el organismo tanto por vía linfática como hematológica, ocasionando infecciones normalmente diseminadas. El hongo presenta un aspecto de célula madre, con células inmaduras adheridas a su citoplasma, con aspecto de "rueda de coche".

La presentación unifocal ocurre sólo en un 25% de los pacientes, localizada normalmente a nivel pulmonar⁶. Tos seca, dolor de garganta y otros síntomas respiratorios suelen relacionarse con la Paracoccidioidomicosis respiratoria.

Otros lugares menos frecuentes son los órganos genitales, globos oculares, el hueso o las articulaciones, como es el caso de nuestra paciente^{7,8}.

La afectación ósea es más común en varones, entre 30 y 60 años, con profesiones normalmente relacionadas con el ámbito agrario (ganaderos, agricultores, granjeros) y no se ha visto una mayor incidencia en pacientes inmunodeprimidos o con tratamiento quimioterápico activo⁹.

Estudios retrospectivos reportan que existe mayor prevalencia de esta micosis en los pacientes con tumores sólidos, que aquellos con hemopatías malignas. Sin embargo, la evolución clínica y la mortalidad se suele relacionar con un peor pronóstico en el caso de las patologías hematológicas y metastásicas, así como aquellas que se encuentran bajo un tratamiento quimioterápico con alta citotoxicidad¹⁰.

El tratamiento de estas infecciones varía según la presentación de la enfermedad y el contexto clínico, individualizando a muchos de los pacientes que deben ser tratados. Existe un amplio espectro de tratamientos dirigidos a estas infecciones, especialmente aquellos que reciben quimioterapia o trasplante de médula ósea¹¹.

A pesar de estos nuevos tratamientos, la infección fúngica invasiva (IFI) ha aumentado en las últimas décadas, afectando más a pacientes oncohematológicos, suponiendo en la mayoría de los casos la principal causa de muerte para estos pacientes¹².

Sin embargo, el tratamiento de primera línea estándar que ha demostrado ser más efectivo contra este tipo de infecciones sigue siendo la Amfotericina B deoxicolato (D-Amb), pero debido a su alto precio y toxicidad, ha pasado a un segundo plano, siendo la forma Liposomal (L-Amb) la más utilizada para las infecciones fúngicas, al menos en nuestro país. Otros antifúngicos de amplio espectro, especialmente la familia de los azoles, han demostrado una eficacia al menos similar al de la Amfotericina y una mejor tolerancia¹³.

Varias opciones terapéuticas son válidas en el tratamiento de la paracoccidioidomicosis, especialmente en inmunodeprimidos donde las infecciones oportunistas fúngicas prácticamente conviven con este tipo de pacientes. La elección del tratamiento va a depender del tipo de fármaco, la dosificación, y del tiempo de uso¹³.

El tratamiento dirigido suele ser entre uno y dos años de duración, dada la complejidad de alcanzar la curación debido a la tendencia de los títulos serológicos a elevarse después de largos periodos de tiempo¹³.

Por desgracia, y a pesar de estos nuevos tratamientos, la infección fúngica invasiva ha aumentado en las últimas décadas, especialmente en pacientes hematológicos o neutropénicos, suponiendo en la mayoría de los casos la principal causa de muerte para estos pacientes¹³.

A pesar de que la paciente no ha viajado a su país en los últimos 3 años, se trata de una paciente originaria de un país endémico para esta enfermedad. Es posible que la situación basal de la paciente, debido a su enfermedad hematológica, haya favorecido el crecimiento de este microorganismo, más característico de pacientes inmunodeprimidos.

Actualmente la paciente, tras darnos su consentimiento para la publicación de este artículo, se encuentra asintomática y cumpliendo la

pauta de antifúngico con Itraconazol 200mg/24h, hasta completar 12 meses. Realiza curas semanales de la herida quirúrgica en el servicio de Traumatología, y los reactantes de fase aguda en las analíticas de control se han normalizado. Los cultivos microbiológicos de control han sido negativos y continúa con su tratamiento para el Linfoma de Hodgkin.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés por parte de los autores de este trabajo.

FINANCIACIÓN

No ha existido financiación externa de ningún tipo para llevar a cabo el presente trabajo.

ASPECTOS ÉTICOS

Se ha solicitado consentimiento informado explícito a los pacientes participantes en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franco M et al. Host-parasite relationships in Paracoccidioidomycosis. *J Med Vet Mycol.* 1987 25: 5–18.
2. McEwen JG, Bedoya V, Patino MM, Salazar ME, Restrepo A. Experimental murine Paracoccidioidomycosis induced by the inhalation of conidia. *J Med Vet Mycol.* 1987 25: 165–175.
3. Molina-Morant, D, Sánchez-Montalvá, A, Salvador F, et al. Imported endemic mycoses in Spain: Evolution of hospitalized cases, clinical characteristics and correlation with migratory movements, 1997-2014. *PLoS Negl Trop Dis* 2018.
4. S, Ribolla PM, et al. Genus Paracoccidioides: Species Recognition and Biogeographic Aspects. *PLoS ONE* 2012 7 (5).
5. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:89.
6. Amstalden EM, Xavier R, Kattapuram SV, et al. Paracoccidioidomycosis of bones and joints. A clinical, radiologic, and pathologic study of 9 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:213
7. Doria AS, Taylor GA. Bony involvement in paracoccidioidomycosis. *Pediatr Radiol* 1997; 27:67.
8. Ellane M.I. Amstalden, Ramnick Xavier et al. Paracoccidioidomycosis of bones and joints. *Medicine.* 1996. 75 (4)
9. M. A. Shikanai-Yasuda, Y. M. T. Conceicao et al. Neoplasia and paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia.* 2008. (165):303–312
10. Denning, D.W. (1998). Invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases* 26, 781-805
11. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM – 2004 study. *Hematologica* 2006;91:1068-1075
12. Maschmeyer G. New Antifungal agents- treatment standards are beginning to grow old. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* (2002) 49, 239-241.
13. Negro GMB, Pereira CN, Andrade HF, Palacios SA, Vidal MMS, et al. Evaluation of tests for antibody response in the follow-up of patients with acute and chronic forms of paracoccidioidomycosis. *Journal of Medical Microbiology* 2000;49(1):37-46

Quilotórax: una presentación inusual de síndrome linfoproliferativo

Chylothorax: an unsuspected presentation of lymphoproliferative disease

Aurea Lima^{*1,2,3}, Diana Dias⁴, Joana Malheiro⁵, Joana Rodrigues⁵

¹Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, EPE, Hospital de São Sebastião, Serviço de Oncologia Médica. ²Grupo de Oncologia Molecular e Patologia Viral, Centro de Investigação, Instituto Português de Oncologia do Porto (CI-IPOP). ³CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Cancer Research Group. ⁴Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, EPE, Hospital de São Sebastião, Serviço de Oncologia Médica. ⁵ Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, EPE, Hospital de São Sebastião, Serviço de Medicina Interna.

Palabras clave: Quilotórax

Keywords: Chylothorax

Chylothorax, accumulation of chylous fluid in the pleural space, may have traumatic, postoperative, or malignant etiology. We report the case of a healthy 20-year-old woman referred to the emergency department for 2 months with progressive asthenia and dyspnea associated with left cervical pain not responsive to analgesia. On admission, sinus tachycardia, tachypnea, and auscultatory silence in the left hemithorax, without respiratory insufficiency, stand out. Chest X-ray revealed opacity of the left pulmonary area and contralateral deviation of the mediastinum (Figure 1). Analytically, with hypochromic microcytic anemia, increased lactate dehydrogenase (LDH) and C-reactive protein. Thoracocentesis with 1000mL draining of milky-looking pleural fluid analytically compatible with chylothorax (pH 7.5, 935 leukocytes/ μ L - 29% polymorphonuclear and frank predominance of proteins, 5.3g/dL, triglycerides 684mg/dL, cholesterol 123mg/dL, normal glucose and LDH, amicrobial). Thoracoabdominal-pelvic tomography detected a mediastinal solid mass, 78x94x121mm, lobulated contours and no cleavage planes with pericardial, aortic cross or thoracic operculum, with supraclavicular extension associated with left atelectasis. and pleural effusion in the left hemithorax with signs of compression and contralateral mediastinal deviation (Figure 2). On admission, the diagnosis of classic

Hodgkin's lymphoma of the nodular sclerosis subtype (stage II-B) was established. The patient completed 6 cycles of chemotherapy with curative intent, with evidence of complete remission after 2nd cycle on positron emission tomography. The present image aims to explain the possible presentation of Hodgkin's Lymphoma: indolent presentation and without severe clinical repercussion of extensive pleural effusion and associated large mediastinal mass. Moreover, it reinforces the importance of differential diagnosis of pleural effusion, recalling chylothorax as the underlying cause.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés por parte de los autores de este trabajo.

FINANCIACIÓN

No ha existido financiación externa de ningún tipo para llevar a cabo el presente trabajo.

ASPECTOS ÉTICOS

Se ha solicitado consentimiento informado explícito a los pacientes participantes en el presente trabajo.

Figure 1. Opacity of the entire left pulmonary area, with significant contralateral deviation of the mediastinum.

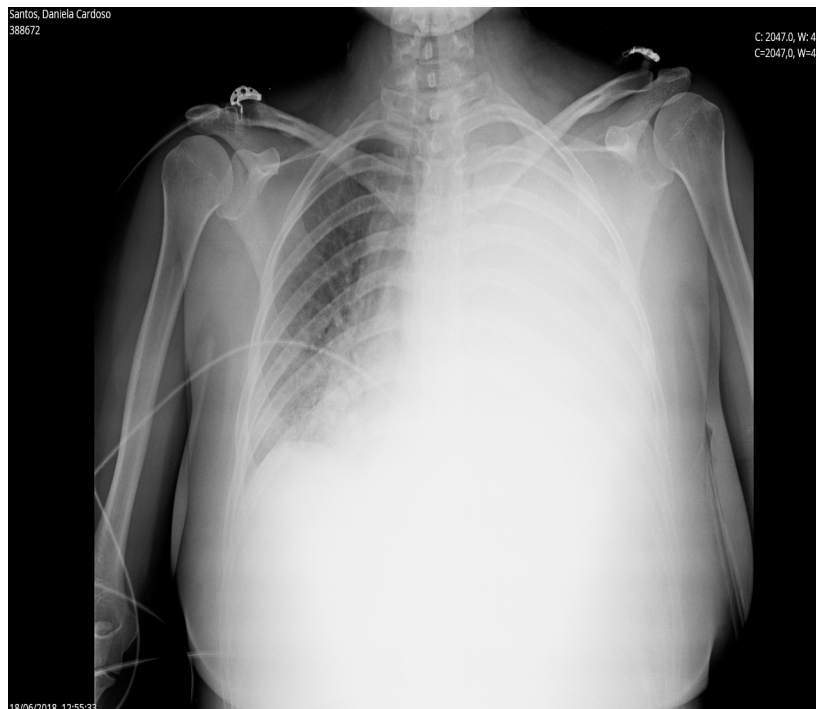
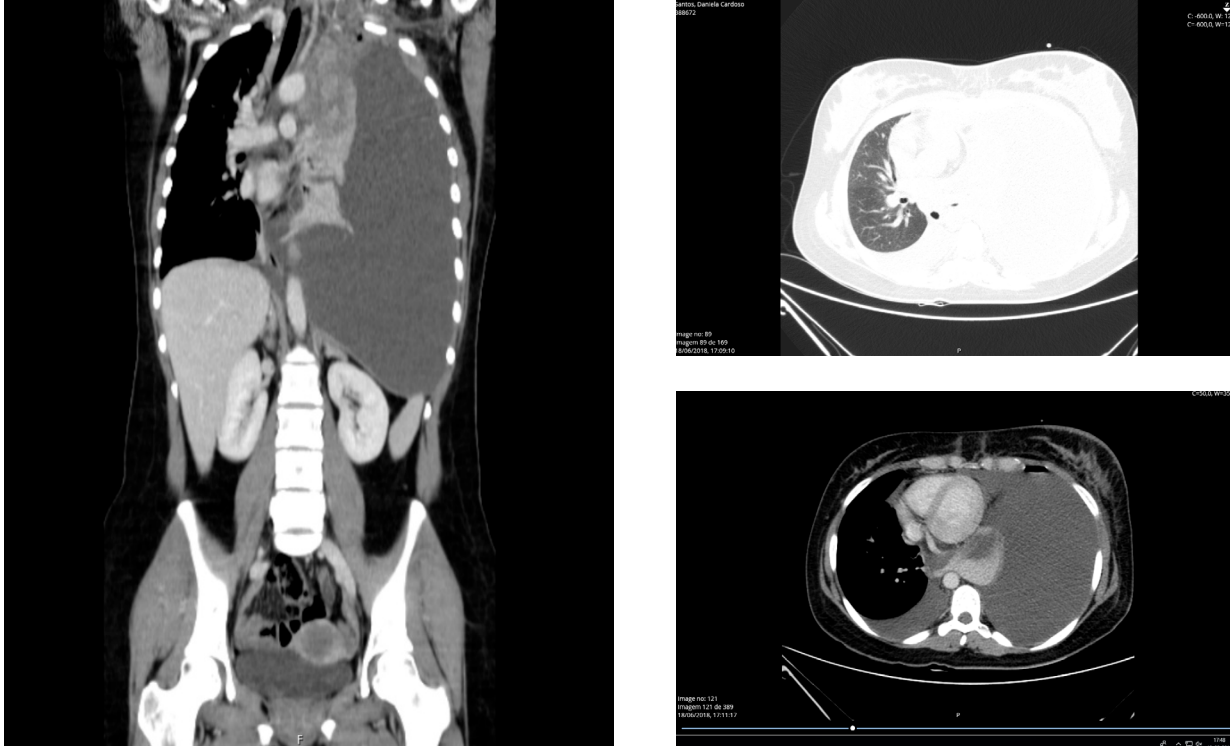


Figure 2. A seemingly 78x94x121mm anterior-mediated solid mass of lobulated contours with no cleavage planes with the pericardial, aortic arch or thoracic operculum, with supraclavicular extension, associated with total atelectasis of the left lung and pleural effusion throughout the left hemithorax with signs of compression and contralateral mediastinal deviation.



Hallazgos radiológicos en la isquemia mesentérica

Radiological findings in mesenteric ischemic

CASE REPORT

A 78-year-old man suffering from type 2 diabetes, hypertension, and severe obesity, presented to the Emergency Department with acute and generalized abdominal pain and distension, nausea and vomiting over 12 hours. Physical examination showed pale skin, diaphoresis, body temperature of 38.1°C, pulse rate of 92 beats/min, blood pressure of 81/58 mmHg, respiratory rate of 26 breaths/min and Glasgow Coma Score 14 (due to confusion); enlarged and extremely tender abdomen, as well as decreased bowel sounds. Blood work presented leucocytosis, C reactive protein elevation and hyperlactaemia. Hence signs of probably abdominal sepsis, blood cultures were promptly collected, intravenous broad-spectrum antibiotics were started (ceftriaxone and metronidazole) and initiated fluid challenge. It was performed an emergent abdominal-pelvic contrast-enhanced computed tomography scan which revealed portal venous gas (PVG) (Figure 1-A), pneumatosis intestinalis (PI) (Figure 1-B) and large gastroparesis (Figure 1-C). With careful further appreciation, it was found an image compatible with a clot at the superior mesenteric artery (Figure 1-D).

The patient was then rushed to the Operating Room for an exploratory laparotomy, with large intestinal resection and peritoneal lavage. Unfortunately, this case had a fatal disclosure few hours after the surgery.

Though rare, aeroportia and PI are relevant radiological findings, strongly associated with intestinal ischemia^[1]. However, each of these findings alone are not pathognomonic for this diagnose and they might relate with non-ischemic causes, such as inflammatory bowel disease, intestinal occlusion, and infections^[2,3].

As such, diagnosing mesenteric ischemia can be challenging, specially in patients with multiple comorbidities. Even though CT scan allows identification of early signs, such as aeroportia and PI, the outcome is often poor (about 75% mortality rate). Do so, early diagnosis and intervention are crucial to a better outcome^[2].

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés por parte de los autores de este trabajo.

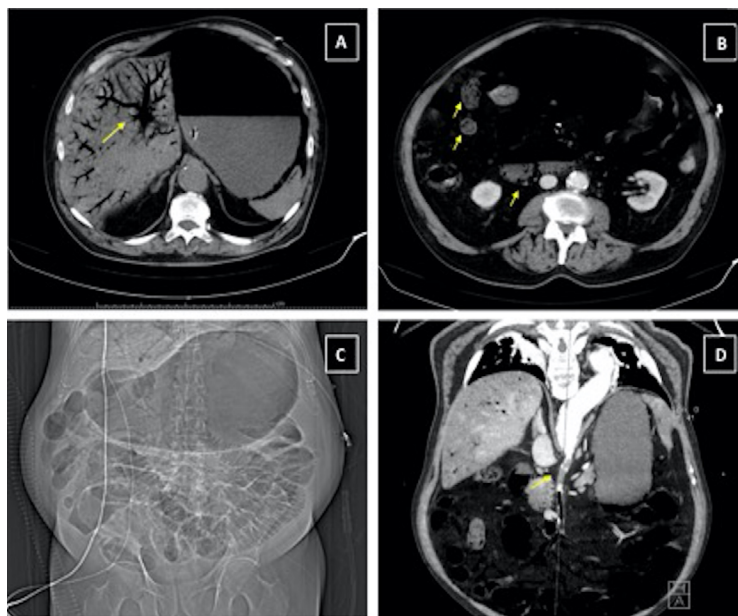
FINANCIACIÓN

No ha existido financiación externa de ningún tipo para llevar a cabo el presente trabajo.

ASPECTOS ÉTICOS

Se ha solicitado consentimiento informado explícito a los pacientes participantes en el presente trabajo.

Figure 1. Abdominal-pelvic contrast-enhanced CT scan showing portal venous gas (A), pneumatosis intestinalis (B), gastroparesis (C) and superior mesenteric artery clot (D)



REFERENCES

1. Wiesner W, Mortelé KJ, Glickman JN, et al. Pneumatosis intestinalis and portomesenteric venous gas in intestinal ischemia: correlation of CT findings with severity of ischemia and clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:1319–23
2. Shung-Wei Liu and Tai-Yu Huang. Portal venous gas and pneumatosis intestinalis. *CMAJ* February 19, 2013 185 (3) E175
3. Kinoshita H, Shinozaki M, Tanimura H, Umemoto Y, Sakaguchi S, Takifuji K, et al. Clinical features and management of hepatic portal venous gas: four case reports and cumulative review of the literature. *Arch. Surg.* 2001;136:1410–1414

Palabras clave: isquemia mesentérica, aeroportia, neumatosi intestinal.

Keywords: mesenteric ischemic, aeroportia, intestinal pneumatosis.

Teresa Salero, Sergio Pina

Centro Hospitalar Universitario do Algarve

Correspondencia: teresa_salero@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Salero T, Pina S

Hallazgos radiológicos em la isquemia mesentérica. *Gaceta Clin* 2021; 82-4: 236

Recibido: 27/9/20; Aceptado: 1/2/21 // <https://doi.org/10.22546/63/2377>

Una complicación grave de implantes capilares tras craneoplastia

A serious complication of capillary implants after cranioplasty

CASE REPORT

A 37 years-old man, with history of cranioplasty with titanium mesh 11 years ago due to complicated subdural empyema, presented to the Acute and Emergency Department, after awakening with numbness and pin and needles sensation on the left side of his face, tongue, and left arm. The symptoms were more intense at the perioral region and were accompanied by pulsatile right-sided headache. The patient had been submitted to capillary implants 6 hours before the symptoms started.

At presentation, he had moderate central facial paresis, decreased sensitivity to pain and touch on his left face and arm, and finger-to-nose dysmetria, with no other findings on the physical examination. Laboratory results showed Hb 15.1g/dL, increased white cell count (19,800/uL) with left axis deviation (84% neutrophils) and mildly increased C-Reactive Protein (5 times the upper normal limit). Platelet count was normal, INR 0.97. Kidney function, electrolytes and hepatic markers were normal.

The head computed tomography (CT) scan showed right frontal, temporal and parietal craniectomy with cranioplasty, below which an extensive parenchymatous encephaloclastic lesion was seen. Within this space, several acute cerebral bleeds could be detected (Figure 1 – day 1). There was no midline or ventricular acute changes.

The patient was admitted for monitoring and image control. Whilst in hospital, he suffered a tonic-clonic seizure and was started on parenteral anti-convulsive medication, with no further episodes. After 72h, he was discharged to the outpatient neurosurgery clinic, with improved symptoms and overlapping CT findings. On follow-up, despite further epileptic seizures with need for medication titration, blood reabsorption was documented (Figure 1 – days 6 and 11).

CONFLICTO DE INTERESES

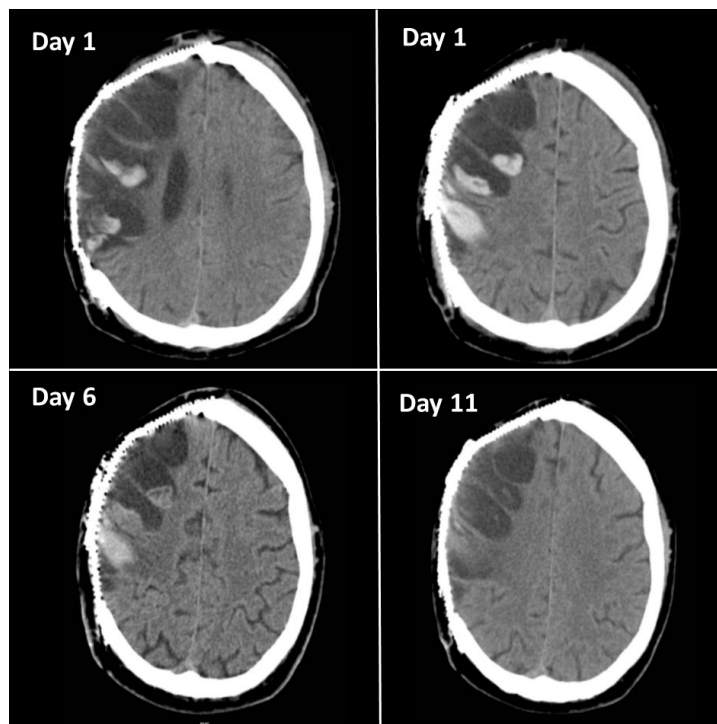
No existen conflictos de interés por parte de los autores de este trabajo.

FINANCIACIÓN

No ha existido financiación externa de ningún tipo para llevar a cabo el presente trabajo.

ASPECTOS ÉTICOS

Se ha solicitado consentimiento informado explícito a los pacientes participantes en el presente trabajo.



Palabras clave: cefalea, convulsión, hemorragia cerebral, injerto capilar, craneoplastia.

Keywords: headache, seizure, hemorrhagic stroke, capillary implants, cranioplasty.

Susana Dias Escaria, Vera Sarmento

Hospital Espírito Santo de Évora

Correspondencia: sescaria@hevora.min-saude.pt

Cómo citar este artículo: Dias Escaria S, Sarmento V

Una complicación grave de implantes capilares tras craneoplastia. Galicia Clin 2021; 82-4: 237

Recibido: 24/10/20; Aceptado: 22/1/21 // <https://doi.org/10.22546/63/2385>

Dolor en el cuadrante superior derecho en una mujer joven. Detrás de los cálculos biliares

Right upper quadrant pain in a young woman. Beyond gallstones

ABSTRACT

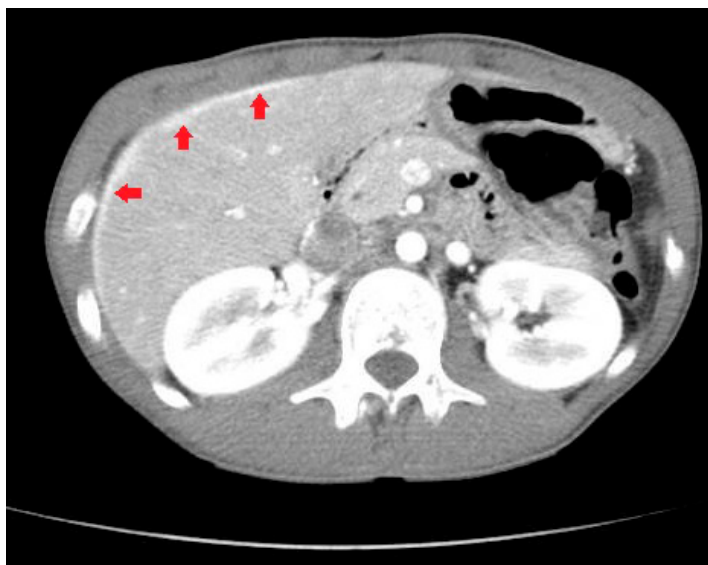
We present a medical image that remarks the clinical and radiological key facts that can lead to the diagnosis of the relatively uncommon Fitz-Hugh-Curtis syndrome, that might be overlooked if the physician remains unaware of the referred findings. It also enhances the importance of multidisciplinary collaboration when taking care of a patient with an uncommon clinical presentation.

CASE REPORT

A 21-year-old woman was admitted for right upper abdominal quadrant pain that started two weeks before, had become increasingly worse and exacerbated with respiration. She had no fever, jaundice, or any other symptoms, either remarkable medical condition. Blood pressure was 84/47 mmHg, heart rate 68 bpm and temperature 36.3°C. Abdomen was tender on palpation in the right upper quadrant, but without diffuse rebound tenderness. The remaining exam and blood tests were unrevealing. Abdominal ultrasound showed a mild enlargement of the hepatic capsule, with free fluid in the right para-colic gutter, but a normal gallbladder and biliary tree. Abdominal computed tomography (CT) evidenced capsular enhancement on the anterior surface of the liver (red arrows, figure 1), along with peritoneal effusion in the cul de sac, although no evident uterine or ovarian affection. A diagnosis of perihepatitis was made. As it is frequently associated with pelvic inflammatory disease (PID), the so-called Fitz-Hugh-Curtis syndrome (FHCS), colposcopy and transvaginal ultrasound were performed -without relevant findings-, and samples of endocervical and urethral exudate were collected. Chlamydia trachomatis was identified with the multiplex polymerase chain reaction (PCR) assay. Oral doxycycline (plus a single dose of ceftriaxone) was prescribed, achieving rapid relief of symptoms.

DISCUSSION

Fitz-Hugh-Curtis syndrome (FHCS) or perihepatitis due to PID is a rare complication that is believed to occur through ascending peritoneal infection, leading to inflammation of the liver capsule. Its cardinal symptom is acute or sub-acute upper quadrant pain that worsens with breathing¹. Usually, there is minimal parenchymal involvement, hence aminotransferases are normal. Fever, pelvic pain, or vaginal discharge are frequently missing. On CT scan, hepatic capsular enhancement can be seen (as in this case)². On laparoscopy, perihepatitis may be recognized as a patchy purulent and fibrinous exudate ("violin string" adhesions) affecting the anterior surfaces of the liver. A high suspicion level is needed to avoid overlooking this syndrome, that can even mimic an acute cholecystitis; but otherwise, can be easily treated.



REFERENCES

1. You JS, Kim MJ, Chung HS, et al. Clinical features of Fitz-Hugh-Curtis Syndrome in the emergency department. *Yonsei Med J.* 2012;53(4):753-758.
2. Tsubuku M, Hayashi S, Terahara A, Furukawa T, Ohmura G. Fitz-Hugh-Curtis syndrome: linear contrast enhancement of the surface of the liver on CT. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(3):456-458.

Palabras clave: perihepatitis, síndrome Fitz-Hugh-Curtis, enfermedad inflamatoria pélvica, dolor en cuadrante superior derecho.

Keywords: perihepatitis, Fitz-Hugh-Curtis syndrome, pelvic inflammatory disease, right upper quadrant pain.

Íñigo Gredilla Zubiría¹, Alba Gómez Dovigo¹

¹Hospital Quironsalud A Coruña, España

Correspondencia: inigo.gredilla@quironsalud.es

Cómo citar este artículo: Gredilla Zubiría I, Gómez Dovigo A

Dolor en el cuadrante superior derecho en una mujer joven. Detrás de los cálculos biliares. *Gaceta Clin* 2021; 82-4: 238

Recibido: 12/11/2020; Aceptado: 23/2/2021 // <https://doi.org/10.22546/63/2393>

Neuralgia del trigémino y oftalmoplejia como presentación de un linfoma difuso de células B grandes

Trigeminal neuralgia and ophthalmoplegia as a presentation of diffuse large B-cell lymphoma

CASE REPORT

Diffuse large cell B lymphoma (DLBCL) is the most common histological subtype of non-Hodgkin lymphoma. The disease arises in extranodal extramedullary tissues in up to 40% of all cases, with central nervous system (CNS) involvement as an unusual form of presentation (3-5%)¹.

We describe the case of a 64-year-old woman with no relevant medical history admitted to the emergency department due to blurred vision, diplopia, and severe right periorbital headache for the last 2 months. She had ophthalmoplegia of the right abducens, hyperesthesia in the right trigeminal territory and palpable right inguinal nodes, without fever, weight loss, hepatomegaly, or splenomegaly. Blood test ruled out pancytopenia and HIV serology was negative. Thorax, abdominal and pelvic CT scan was preformed, revealing the impression of a right inguinal mass, compatible with an adenopathic conglomerate, but also showing deep infradiaphragmatic enlarged lymph nodes. The brain MRI showed a mass centred on the sphenoid bone with invasion of the right cavernous and sphenoid sinuses and of the sella turcica. An inguinal node core biopsy was preformed, concluding for DLBCL. The patient underwent 4 cycles of chemotherapy using CVP (cyclophosphamide-vincristine-prednisolone), with disease progression and fatal outcome 4 months after diagnosis.

CNS involvement in DLBCL is uncommon and predictive of poor prognosis, with an overall median survival of 2-6 months. Therefore, the treatment for DLBCL with CNS involvement is in urgent need of improvement. Clinical manifestations rest on the site of involvement, mostly focal neurological deficits (70%) and neuropsychiatric symptoms (40%). Visual alterations are rare (less than 4%)^{2,3}.

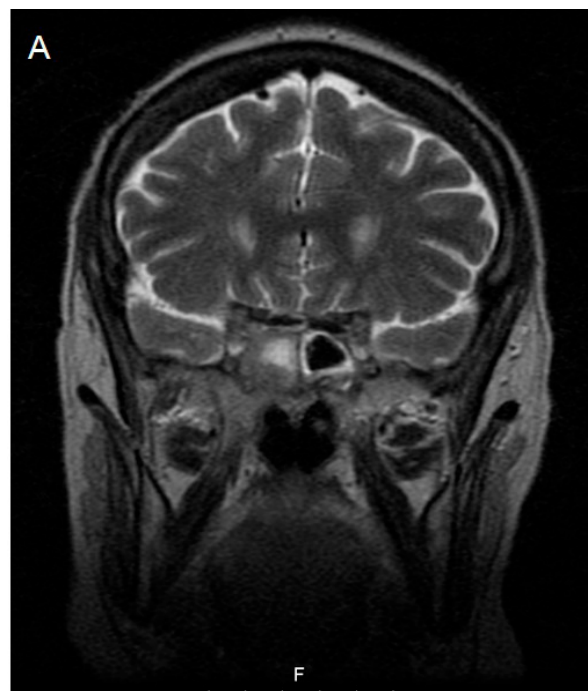
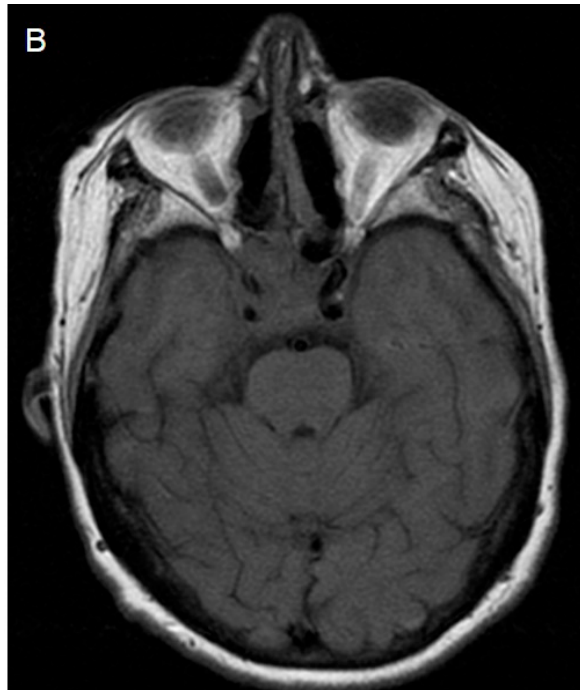
The present case meant to illustrate an unusual clinical presentation as well as to highlight the advantage of a thorough physical examination – which in this case, even in the absence of prompt CT scan, would always allow a much safer diagnostic procedure: inguinal node biopsy vs brain biopsy.

REFERENCES

1. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation—a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol*. 2004;124(2):151-159.
2. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2000;92(2):261-266.
3. Ma J, Li Q, Shao J, et al. Central Nervous System Involvement in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma: Analysis of the Risk Factors and Prognosis from a Single-Center Retrospective Cohort Study. *Cancer Manag Res*. 2019;11:10175-10185.

Palabras clave: linfoma B difuso de células grandes, sistema nervioso central

Keywords: diffuse large cell B lymphoma, central nervous system



Penélope Almeida

Centro Hospitalar do Porto, Portugal

Correspondencia: penelopeaguairalmeida@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Almeida P

Neuralgia del trigémino y oftalmoplejia como presentación de un linfoma difuso de células B grandes. *Galicia Clin* 2021; 82-4: 239

Recibido: 16/11/2020; Aceptado: 24/2/2021 // <https://doi.org/10.22546/63/2396>

Labio inflamado: una reacción no mediada por la histamina

Swollen lip: a reaction not mediated by histamine

CASE REPORT

We present a case of a 54-year-old-woman admitted to the emergency room with swollen upper lip with 1 day of evolution. Her family doctor prescribed the day before oral antihistamine and corticoid, with no improvement. She denied any allergies, dyspnoea, hoarseness, cutaneous rash, fever, new drugs, or new diet. Her past medical history was relevant for arterial hypertension, controlled with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor), started about 2 years ago. Physical examination showed only upper lip oedema (figures 1 and 2), without signs of urticarial rash, tongue enlargement, bronchospasm, or hypotension. At first approach it was started treatment with IV clemastine and hydrocortisone, with no improvement after 4 hours. Referred to the use of an ACE inhibitor, angioedema induced by this drug was suspected. Due to that fact, ACE inhibitor was suspended and after 72 hours the oedema vanished.

Angioedema is a potentially fatal adverse effect, sometimes seen in patients taking ACE inhibitors, with an incidence of 0.1-0.7%¹. It shows as oedema of the lips, tongue, face, upper airway, and occasionally gastric mucosa. This type of angioedema is believed to be caused by an increase in bradykinin (secondary to ACE inhibitor), which is a potent vasodilation mediator¹. It can progress in minutes to hours with resolution between 24 to 72 hours².

The treatment consists in mandatory suspension of ACE inhibitor and supportive treatment. Sometimes requires airway protection and mechanical ventilation until clinical improvement³. Antihistamines, corticosteroids, or adrenaline are not effective, since ACE inhibitor induced angioedema is not mediated by histamine⁴.

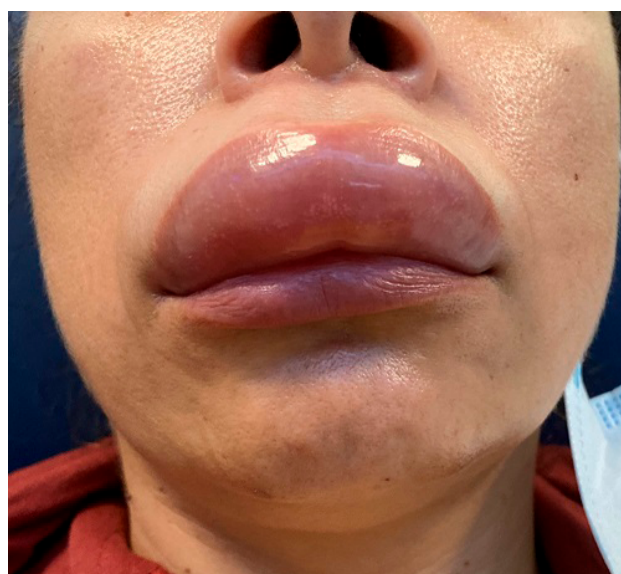
Although angioedema induced by ACE inhibitor is described on literature, its incidence is low. We must keep this side effect in mind because it seems like an allergic reaction or anaphylaxis but does not respond to the same treatment. The suspension of ACE inhibitor must be promptly to avoid a fatal outcome.

REFERENCES

1. Guyer AC, Banerji A. ACE inhibitor-induced angioedema. UpToDate. 2020. <https://www.uptodate.com/contents/ace-inhibitor-induced-angioedema>.
2. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA Jr. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(4):327-332.
3. Chan NJ, Soliman AM. Angiotensin converting enzyme inhibitor-related angioedema: onset, presentation, and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(2):89-96.
4. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(12):1377-1382.

Palabras clave: inhibidor de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), angioedema, reacción farmacológica, bradicinina

Keywords: ACE inhibitor (angiotensin-converting enzyme), angioedema, drug reaction, bradykinin



Telma Elias¹, Ana Clara Dinis¹

¹Centro Hospitalar do Médio Tejo, Abrantes, Portugal

Correspondencia: telma.p.elias@gmail.com

Cómo citar este artículo: Elias T, Dinis AC

Labio inflamado: una reacción no mediada por la histamina. *Gaceta Clínica* 2021; 82-4: 240

Recibido: 21/12/2020; Aceptado: 10/3/2021 // <https://doi.org/10.22546/63/2430>

Infección de reservorio braquial complicada con absceso subcutáneo

Totally implantable venous access ports (TIVAPs) infection with subcutaneous abscess

CASE REPORT

A 64-year-old woman presented with a 48-hour fever. She was diagnosed in May 2018 with infiltrative left breast carcinoma stage pT1N0, HER2-positive and hormonal receptors, and received treatment with lumpectomy, lymphadenectomy, radiotherapy and adjuvant chemotherapy with trastuzumab. She had finished the treatment 7 days before through a totally implantable venous access port. The patient came to the emergency room complaining of pain, redness and swelling in her front right arm where the brachial port is placed (image 1) accompanied by fever. Suspecting a brachial port infection, the device was removed and empiric antibiotic treatment with vancomycin and cefepime was started. Nevertheless, as the swelling did not improve, a computerized tomography (CT) scan of the upper right limb was ordered showing a subcutaneous abscess (image 2) which was later drained by the General Surgery service. The blood, port and subcutaneous abscess cultures were all positive for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and the antibiotic therapy was de-escalated to cloxacillin during 14 days after the first negative cultures were obtained with a clinical improvement (image 3).

DISCUSSION

Totally implantable venous access port infections are the main and most dangerous complications of these devices, and they cause an elevated morbi-mortality¹. The skin microbiome is the most important source of infection, thus, coagulase-negative staphylococci and *Staphylococcus aureus*, are the most common isolates². Empiric antibiotic therapy must cover gram-positive cocci (including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) and gram-negative bacilli (including *Pseudomonas aeruginosa*)^{2,3}. The duration of antibiotic treatment should last 10-14 days after the first negative blood culture is obtained². The removal of the catheter should be performed in case of sepsis, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp or *Mycobacterium* infection, septic embolisms, persistent bacteraemia after 72 hours of treatment with correct antibiotic or local signs of infection^{1,2}.

REFERENCES

1. Lam PW, Volling C, Chan T, et al. Impact of Defaulting to Single-Lumen Peripherally Inserted Central Catheters on Patient Outcomes: An Interrupted Time Series Study. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):954-957.
2. Mermel LA. Short-term Peripheral Venous Catheter-Related Bloodstream Infections: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1757-1762.
3. Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2013, Device-associated Module. *Am J Infect Control*. 2015;43(3):206-221.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, reservorio vascular, absceso

Keywords: *Staphylococcus aureus*, vascular access port, abscess

Figure 1. Right arm where the brachial port is placed



Figure 2. Computerized tomography scan of the upper right limb: a subcutaneous abscess was observed.



Figure 3. Right arm after treatment



Sonia Morón Losada¹, Cristina Macía-Rodríguez¹

¹POVISA Hospital, Vigo, España

Correspondencia: cristina.macia.rodriguez@gmail.com

Cómo citar este artículo: Morón Losada S, Macía-Rodríguez C

Infección de reservorio braquial complicada con absceso subcutáneo. *Galicia Clin* 2021; 82-4: 241

Recibido: 30/7/2020; Aceptado: 30/7/2021 // <https://doi.org/10.22546/63/2620>

Criptococosis sistémica con presentación cutánea

Systemic cryptococcosis with cutaneous presentation

ABSTRACT

La enfermedad avanzada por VIH sigue siendo un reto importante. A pesar de grandes avances en la última década de la terapia antirretroviral (TAR), muchos pacientes mueren a causa de enfermedades oportunistas relacionadas con el VIH. La criptococosis es una infección micótica oportunista causada por especies de *Cryptococcus*. Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, la criptococosis se asocia con las condiciones de inmunosupresión celulares y es causada principalmente por *Cryptococcus neoformans* (serotipo D) y *Cryptococcus grubii* (serotipo A). En los últimos años, el aumento de número de casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), ha conllevado a un aumento de la incidencia de criptococosis. La infección normalmente se produce por inhalación del agente causal. Presentamos un caso de infección diseminada con *Cryptococcus neoformans*, con una exuberante presentación cutánea tras el inicio de la terapia antirretroviral (TAR), con una buena evolución clínica.



CASO CLÍNICO

Se trata de un varón caucásico de 31 años, con diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana e inicio de tratamiento antirretroviral en el mes previo. Acudió por fiebre, dermatosis diseminada en cara y tronco de aspecto polimorfo constituida por numerosas pápulas dolorosas de 2-5 mm y úlceras de borde eritematoso con centro necrótico de 5 días de evolución (figura 1). Se demostró la presencia *Cryptococcus neoformans* en los hemocultivos obtenidos, en la biopsia de piel y en el cultivo de médula ósea. Se inició terapia de inducción con anfotericina B y flucitosina una semana, continuando posteriormente con fluconazol con mejoría clínica y sintomática.

La criptococosis es una infección sistémica que ocurre principalmente en individuos inmunocomprometidos¹. Está causada principalmente por *Cryptococcus neoformans* y la presentación clínica más frecuente es la meningoencefalitis, siendo la meningitis criptocócica es una infección oportunista grave y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con VIH y enfermedad avanzada. La afección cutánea secundaria se estima que ocurre en el 10-15% de los casos de criptococosis sistémica y generalmente se manifiesta en las etapas terminales de infecciones diseminadas y potencialmente letales, considerándose un factor de mal pronóstico. Clínicamente, las lesiones son muy variables y pueden manifestarse como pápulas, nódulos, placas, vesículas, abscesos, celulitis, úlceras o púrpura, imitando fácilmente otras entidades². La biopsia y el cultivo de un fragmento de piel son necesarios para demostrar la causalidad³.

REFERENCIAS

1. Bogaerts J, Rouvroy D, Taelman H, et al. AIDS-associated cryptococcal meningitis in Rwanda (1983-1992): epidemiologic and diagnostic features. *J Infect*. 1999;39(1):32-37.
2. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 2000;30(4):710-718.
3. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018.

Palabras clave: VIH, criptococosis, micosis, anfotericina

Keywords: HIV, cryptococcosis, mycosis, amphotericin

Natália Teixeira¹, Ana R. Paulos¹

¹Hospital Distrital Santarém, Portugal

Correspondencia: nataliacnst@gmail.com

Cómo citar este artículo: Teixeira N, Paulos AR. Criptococosis sistémica con presentación cutánea. *Gaceta Clínica* 2021; 82-4: 242

Recibido: 23/1/2020; Aceptado: 2/2/2021 // <https://doi.org/10.22546/63/2238>

